



142134

T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

DEPRESYONLU KADINLARDA NÖROSTEROİDLER İLE
BİLİŞSEL İŞLEVLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ŞÜKRÜ KARTALCI

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. ERTUĞRUL EŞEL

KAYSERİ 2004

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	ii
TABLO VE ŞEKİLLERİN LİSTESİ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
DENEKLER VE YÖNTEM.....	23
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	42
KAYNAKLAR.....	62
EKLER	78
TEZ ONAY SAYFASI.....	90



Başta hocalarım olmak üzere uzmanlık eğitimimde katkısı olan herkese teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AVP	: Arginin-vazopressin
BDNF	: Brain-derived neurotrophic factor
BKİ	: Beden kitle indeksi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DST	: Deksametazon supresyon testi
EKT	: Elektrokonvülfiz tedavi
GABA	: Gama amino butirik asit
GR	: Glukokortikoid reseptörü
HDDÖ	: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
HPA	: Hipotalamo-pituiter-adrenal
HSD	: Hidroksisteroid dehidrogenaz
5-HT	: 5 Hidroksitriptamin
KAS	: Klinik Anksiyete Skalası
LTP	: Long term potentiation
MR	: Mineralokortikoid reseptörü
NMDA	: N-metil D-aspartat
SBST	: Sözel Bellek Süreçleri Testi
SHBG	: Seks hormonu bağlayıcı globulin
SMT	: Sayı Menzili Alt Testi
SSRI	: Seçici serotonin geri alım inhibitörü
SSS	: Santral sinir sistemi
3α, 5α TH DOC	: 3 α , 5 α tetrahidrodeoksikortikosteron
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
WAIS-R	: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised

TABLO VE ŞEKİLLERİN LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1 : Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri	31
Tablo 2 : Tedavi öncesi hasta ve kontrol grubu hormonal değerleri	33
Tablo 3 : Tedavi sonrasındaki hastalar ve kontrol grubunun hormonal değerleri	33
Tablo 4 : Hastaların tedaviden önce ve tedaviden sonraki hormon değerleri	34
Tablo 5 : Tedavi öncesi hasta ve kontrol grubunun nöropsikolojik test sonuçları	37
Tablo 6 : Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası nöropsikolojik test sonuçları	38
Şekil 1 : Nörosteroidlerin sentezi	8
Şekil 2 : Kortizol ve DHEA-S'nin beyindeki etkileri	10
Şekil 3 : Deksametazona kortizol cevaplarının gruplar arasında karşılaştırması	36
Şekil 4 : Deksametazona DHEA-S cevaplarının gruplar arasında karşılaştırması	36

ÖZET

Arka plan: Depresif hastalarda nöroaktif steroidlerden biri olan dehidroepiandrosteron-sulfat düzeyi ve onun etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. Dehidroepiandrosteron-sulfat hayvanlarda antiglukokortikoid, antidepresan ve belleği güçlendirici etkilere sahip olduğundan bunun düzeylerindeki değişikliklerin depresif bozuklukların bazı semptomlarını açıklayabileceği ve depresyonun fizyopatolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Amaç: Depresyonda adrenal nörosteroidlerin düzeylerindeki ve bunların salınımını kontrol eden etkenlerdeki değişiklikleri ve eğer varsa bu değişikliklerle bilişsel fonksiyonların ilişkisini inceleyerek, nörosteroidlerin depresyonun patofizyolojisiyle ilişkili olup olmadığını araştırmak.

Denekler ve Yöntem: Depresyonlu kadın hastalar (n=43) ve kontrol grubu olarak sağlıklı kadınlar (n=22) bilişsel işlevler ve duygu durumunu ölçen nöropsikolojik testlerle değerlendirildikten sonra kortizol ve dehidroepiandrosteron-sulfatın bazal ve deksametazon sonrası serumdaki düzeyleri radyoimmunoassey yöntemiyle ölçüldü. Hasta grubunda tedaviye klinik cevabı takiben nöropsikolojik ve hormonal ölçümler tekrarlandı.

Bulgular: Hastaların kontrol grubuna göre tedavi öncesi deksametazona kortizol cevabı %44.2 oranında kördü, bazal dehidroepiandrosteron-sulfat düzeyleri daha yüksek ve deksametazonun dehidroepiandrosteron-sulfat düzeylerini baskılayıcı etkisi daha fazlaydı. Bazal kortizol ve dehidroepiandrosteron-sulfat düzeyleri bilişsel işlevlerle pozitif yönde ilişkiliydi. Tedavi sonrası deksametazona körleşmiş kortizol cevabındaki düzelmeyi (%2.3) takiben yüksek dehidroepiandrosteron-sulfat düzeyleri de normale döndü.

Sonuç: Tedavi öncesi yüksek dehidroepiandrosteron-sulfat düzeylerinin olması ve klinik cevabı takiben normale dönmesi, depresyonla dehidroepiandrosteron-sulfat arasında nedensel bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Depresyonda dehidroepiandrosteron-sulfat, kortizolün aşırı aktivitesini ve onun depresif duygu durumu ve bilişsel bozulmalar gibi zararlı etkilerini telafi etmek amacıyla artıyor olabileceği gibi, bu artış depresyonda pregnenolon metabolizmasında rol alan enzim aktivitelerinin değişiminden de kaynaklanıyor olabilir.

RELATIONSHIP BETWEEN NEUROSTEROIDS AND COGNITIVE FUNCTIONS IN DEPRESSED WOMEN

ABSTRACT

Background: There are few reports about dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEAS) level, which is one of the neurosteroids, and its effects on depressive illness. Since DHEAS has memory-enhancing, antidepressant and antiglucocorticoid effects in animals, it might be one factor in explaining some symptoms of depressive disorder and might play a role in the pathophysiology of depression. **Aim:** To investigate whether DHEAS are related to the pathophysiology of depression by examining alterations in serum DHEAS levels and its regulatory factors and whether there is any relationship between these alterations and cognitive functions in depression. **Subjects and Methods:** Depressed (n= 43) and healthy (n= 22) women were tested with neuropsychological tests measuring cognitive functions. Basal and post-dexametasone levels of cortisol and of DHEAS in serum were assessed by radioimmunoassay. Neuropsychological and hormonal measures were repeated after clinical response to treatment in the patients. **Results:** Patients had normal basal cortisol and higher basal DHEAS levels. While the patients showed significantly higher nonsuppression rates of cortisol with dexamethasone (%44.2) than the controls, suppression effect of dexamethasone on DHEAS levels was higher in the patients compared to the controls. Both basal cortisol and DHEAS levels were positively correlated with cognitive functions. Elevated baseline DHEAS levels lowered to normal levels after clinical response to the treatment. **Conclusion:** There may be a causal relation between DHEAS and depression since elevated DHEAS levels before the treatment and lowered to the normal levels after clinical response to the treatment. DHEAS may be elevated in order to mitigate the depression-associated overactivity of cortisol and its harmful effects such as depressive mood and cognitive impairments in depression. In addition, it may be considered that this increased DHEA-S might originated from the changes in the activities of the enzymes that participate in the metabolism of pregnenolon.

GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda biyolojik psikiyatri alanındaki gelişmeye paralel olarak, psikiyatrik hastalıklarda bir çok hormonal, yapısal ve nörotransmitter düzeyinde değişikliklerin varlığı ortaya çıkarılmıştır.

Majör depresyon en sık görülen psikiyatrik hastalıklardan biridir. Etyolojisindeki bilinmeyen noktalar aydınlatıldıkça biyolojik sebepler ön plana çıkmış ve bu biyolojik sebeplerin depresyonda görülen semptomatik değişikliklerle ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır.

Depresyonun nörobiyolojisiyle ilgili araştırmaların çoğunlukla hipotalamo-pituiter adrenal (HPA) eksen ve özellikle kortizol üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. Diğer taraftan adrenal bezlerden salgılanan diğer steroid yapıli hormonların da depresyonla etyolojik olarak ilişkili olabileceğine dair deliller bulunmaktadır. Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S) bu konuda en çok ilgi çeken ve en çok çalışılan hormonlardandır. Ancak depresyonda bu konuda yapılan çalışmaların çelişkili sonuçlar ortaya koyduğu görülmektedir. DHEA-S düzeylerinin depresyonda nasıl bir değişim gösterdiği ve bu değişimin altında yatan biyolojik mekanizmalar halen açıklığa kavuşturulamamıştır.

Diğer taraftan depresyonda bazı bilişsel işlevlerde bozulmalar olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte depresyonda görülen bilişsel işlev bozukluklarının, depresyonun klinik özellikleriyle ve daha da önemlisi depresyonun nörobiyolojisiyle ilişkisi halen tam olarak ortaya konamamıştır.

Kortizol ve DHEA-S bilişsel işlevlerin düzenlenmesinde ilişkili olduğu düşünülen başlıca hormonlardır. Bu hormonların düzeyindeki değişimlerin depresif duygu durumu ve bilişsel işlevlerle ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir.

Biz de bu noktadan hareketle depresyonda kortizol ve DHEA-S düzeylerindeki değişimi, HPA eksenin metabolik yolları hakkında daha fazla bilgi verebileceği için deksametazona kortizol ve DHEA-S cevaplarını ve tüm bu hormonal değerlerin depresyonun tedavisi ile değişip değişmediğini araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık. Ayrıca depresyonda bu hormonal değişikliklerle bilişsel işlevler arasında bir ilişki olup olmadığını da araştırmak istedik.



GENEL BİLGİLER

BİLİŞSEL İŞLEVLER NELERDİR?

Beyinde bilginin işlenmesinde görev alan zihinsel olaylara bilişsel (cognitive) işlevler denilmektedir. Bilgi işlemedeki 4 ana işlev; girdi, depolama, işleme (sıralama, birleştirme, veriler arasında ilişki kurma) ve çıktı olarak özetlenebilir. Burada, algısal işlevlerle organizmaya gelen uyarılar seçilir, organize edilir ve sınıflanır. Bellek işlevleri ile bu bilgiler şifrelenir ve depolanır. Düşünme ile bilgiler tekrar organize edilir ve fikirler meydana gelir. Sonuçta sözel ya da motor aktivite ile giden cevaplar oluşur. Algılama, anlama, dikkat, bellek, sıralama, planlama, problem çözme, konuşma akıcılığı, duyguların ortaya konması gibi yetilerin hepsi birer bilişsel işlevdir (1).

Bilişsel sistem sadece uyarının algılanması, öğrenip belleğe yerleştirerek gerektiğinde hatırlanmasını sağlayan bir sistem değildir. Etkili bir bilişsel sistem, kısaca bir amaca ulaşmak için uygun problem çözme kurulumunun korunması olarak tanımlanabilecek yönetici işlevleri de (executive functions) içerir. Yönetici işlevler kurulumu kurma ve değiştirebilme, planlama, inhibisyon yani bozucu etkiye (interference) karşı koyabilme, zaman ve mekanda olayları bütünleştirebilme, akıcılık ve çalışan bellek (working memory) gibi zihinsel faaliyetlerdir (2). Çalışan

bellek ya da "karalama tahtası" kısa süreli belleğin bir formudur ve prefrontal kortekste davranışların oluşumuna öncülük eder. Bilgi burada çok kısa süre tutulduktan sonra uzun süreli belleğe aktarılır ve buradaki bilgi sürekli yenilenir. Prefrontal korteksin lezyonlarında dikkati düzenlemede zayıflık, hiperaktivite ve impulsivite görülür. Sonuçta meydana gelen cevap inhibisyonundaki bozulma Stroop Testi ile gösterilebilir (3).

Belleğin üniter yapıda olmadığı ve farklı alt tiplerde değerlendirilebileceği bildirilmiştir. Kabaca anlık bellek (immediate memory) ve uzun süreli bellek (yakın geçmiş belleği ya da recent memory ve uzak geçmiş belleği ya da remote memory) olarak ayrılabilir. Uzun süreli bellek ise işlevsel olarak bilinçsiz (kapalı, procedural ya da implicit) bellek ve bilinçli (açık, declarative ya da explicit) bellek olmak üzere iki kısımda değerlendirilmektedir (4).

Özellikle bellek olmak üzere birçok bilişsel işlevin prefrontal korteks ve temporal lobla ilişkili olduğu bildirilmiştir (1). Belleğin oluşumunda limbik sistem esas rol oynar. Hipokampus, amigdal, dentat girus, mamiller cisim ve talamus dorsomedial nukleusundaki lezyonlar amnestik sendroma yol açar. Hatırlama sorunlarının yanı sıra materyalin anlık bellekten kısa süreli ve uzun süreli belleğe aktarılması zorlaşır. Frontal lob hasarı ise idare yetisinin kaybına yol açar ve kişi nasıl hatırlayacağını unuttur. Bu alanlar aslında geniş bir dairenin parçalarını oluşturur (4).

Bilişsel işlev bozuklukları kendisini beceri, bilgi ve entelektüel kapasitede azalma yoluyla belli eder. Bilişsel işlevlerin birçok beyin bölgesi ile olan karmaşık ilişkisi nedeniyle bilişsel bozukluğun yerinin spesifik olarak tespiti oldukça güçtür. Bundan dolayı bilişsel işlevleri ölçmek için birçok nöropsikolojik test geliştirilmiştir (1).

BİLİŞSEL İŞLEVLERİ DÜZENLEYEN BİYOLOJİK MEKANİZMALAR

Nörotransmitterler

Çeşitli nörotransmitter sistemlerinin ve bu sistemler arasındaki karşılıklı etkileşimin, bilişsel ve davranışsal test performanslarını farklı derecelerde etkiledikleri bildirilmiştir. Bilişsel işlevler üzerine glutamat, asetilkolin, gama amino butirik asit (GABA) ve dopaminin etkisinin serotonin ve noradrenalinden daha fazla olduğu kabul edilmektedir.

Uzun süreli güçlendirme (long term potentiation ya da LTP) bellek oluşumunda önemli rol oynayan nöral plastisitenin bir türüdür. LTP kısa, yüksek frekanslı bir

uyaranı takiben postsinaptik nöronun kalıcı olarak depolarize olması anlamına gelir ve belleğin fizyolojik karşılığı olarak kabul edilir (5). Glutamat gibi uyarıcı amino asitlerin verilmesi, N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörleri yolu ile LTP indüksiyonunu kolaylaştırmaktadır. NMDA reseptör antagonistlerinin verilmesi ise yeni bilgilerin öğrenilmesini bozmaktadır. GABA ise LTP üzerinde bozucu etkiye sahiptir. Serotoninin tek başına etkisi zayıfken, asetilkolinle etkileşerek bilişsel işlevleri etkileyebileceği düşünülmektedir (6).

Beyin kolinerjik aktivitesi özellikle bellek gibi bilişsel işlevlerin oluşumunda önemli bir yere sahiptir. Kolinerjik sistemdeki yetersizliğin kısa süreli bellekte bozulmaya yol açtığı vurgulanmıştır. Skopolamin gibi muskarinik kolinerjik reseptör blokerleri Alzheimer hastalığındakine benzer bellek bozukluklarına yol açmaktadır (7). Normal yaşlanma sürecindeki bilişsel bozulma ya da Alzheimer hastalığındaki bellek bozukluklarının kolinerjik nöronlardaki bozulmadan kaynaklandığı bildirilmiştir (4,8).

Katekolamin nörotransmitterleri olan dopamin ve noradrenalinin dikkat ve konsantrasyonun yanı sıra, motivasyon, ilgi ve öğrenme gibi bilişsel işlevlerdeki rolleri iyi bilinmektedir. Prefrontal noradrenerjik yolakların, dikkatin korunması ve odaklanması, enerji, yorgunluk, motivasyon ve ilgiye aracılık ettiği bildirilmiştir. Mezokortikal dopamin projeksiyonunun sözel akıcılık, dizisel öğrenme, yönetici işlevler için uyanıklık, dikkatin korunması ve odaklanması ve davranışların öncelik sırasına sokulması açısından önem taşıdığı vurgulanmıştır (7). Prefrontal korteks işlevlerinin dopamin ve norepinefrine duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bu iki nörotransmitter burada açma-kapama anahtarları gibi işlev görür. Burada dopamin ve noradrenalin tüketiminin uzaysal çalışma belleği test performansını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Bununla birlikte bu alandaki aynı katekolaminlerin tüketiminin dikkati kaydırma test performansını olumlu yönde etkilemesi, aynı bölgedeki farklı işlevlerin farklı nörokimyasal gereksinimlere sahip olabileceğini göstermektedir. Prefrontal korteksteki nörotransmitterlerin bu etkilerine D_1 ve α_2 reseptörleri aracılık etmektedir. Yaşla birlikte bu nörotransmitterlerin azalmasının uzaysal çalışma belleği test performansını olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir. Depresyonda azalan noradrenalin düzeyleri, prefrontal korteks işlevlerini bozarak, zayıf konsantrasyon ve amaca yönelik davranışlarda azalmaya yol açıyor olabilir. Stres durumlarında artan katekolamin düzeylerinin de prefrontal korteks işlevlerini

bozduğu bildirilmiştir. Dışarıdan verilen D_1 ve α_1 reseptör agonistlerinin de aynı etkiyi yaptığı gösterilmiştir. Dopaminin D_1 reseptörlerini çok az ya da çok aşırı uyarması işlevleri bozarken, noradrenalin α_2 reseptörleri yolu ile işlevlerde düzeltici, α_1 reseptörleri yoluyla bozucu etki yapmaktadır (3).

Nöropeptidler

Son bulgular kortikal ve subkortikal beyin bölgelerinde meydana gelen çeşitli nöropeptidlerin bilişsel davranışların oluşumunda rol oynadığını göstermektedir. Arginin-vazopressin (AVP), somatostatin, substans P, nöropeptid Y, tirotropin salgılatıcı hormon (Thyrotropin-releasing hormone ya da TRH), kortikotropin salgılatıcı hormon (Corticotropin-releasing hormone ya da CRH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) bilişsel işlevlerle ilişkilidir. AVP bellek üzerinde nörotransmitterlerin dönüşümünü düzenleyerek olumlu etki yapmaktadır. Endojen opioid peptidler de belleği bozucu etkilerini AVP üzerinden gösteriyor olabilir. TRH'nın bellek ve kognisyon üzerindeki olumlu etkileri ise son zamanlarda gösterilmiş ve çalışma belleği kadar motivasyon ve konsantrasyonda da etkili olduğu bildirilmiştir (4,8). CRH ve ona yapısal olarak benzeyen ürokortin strese davranışsal etkileri düzenlemenin yanı sıra muhtemelen noradrenalin aracılığı ile bilişsel işlevleri de etkilemektedirler. Bu etki çift yönlüdür; normal dozlarda bellek ve öğrenme test başarısını olumlu yönde etkilerken, çok yüksek dozlarda test performansını düşürmektedir (9).

Steroid yapılı hormonlar

Adrenal bezler, gonadlar ve plasenta gibi organlarda yapılan ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen steroid hormonlar beynin büyümesi, gelişmesi ve olgunlaşmasında önemli rol oynarlar (10). Genel olarak steroid hormonların hücre içi reseptörlerine bağlanarak gen ifadesinin düzenlenmesinde transkripsiyon faktörleri olarak etki gösterdikleri bilinir (11). Ancak bazı steroidlerin hücrenin yüzeyinde bulunan belirli nörotransmitter reseptörler ve bunların alt üniteleriyle (ligand kapılı iyon kanalları gibi) etkileşerek nöronal uyarılabilirliği değiştirebildikleri bulunmuştur. Bu özelliğe sahip olan steroidlere "nöroaktif steroidler" adı verilmiştir (12). Nörosteroidlerin periferik dokulardan bağımsız olarak beyinde de yapıldığı bildirilmiştir. Bu steroidlerin bazılarının beyindeki seviyeleri onların kandaki seviyelerinden fazla bulunmuş, ayrıca adrenaller ve gonadları çıkarılarak periferik steroid üretimi

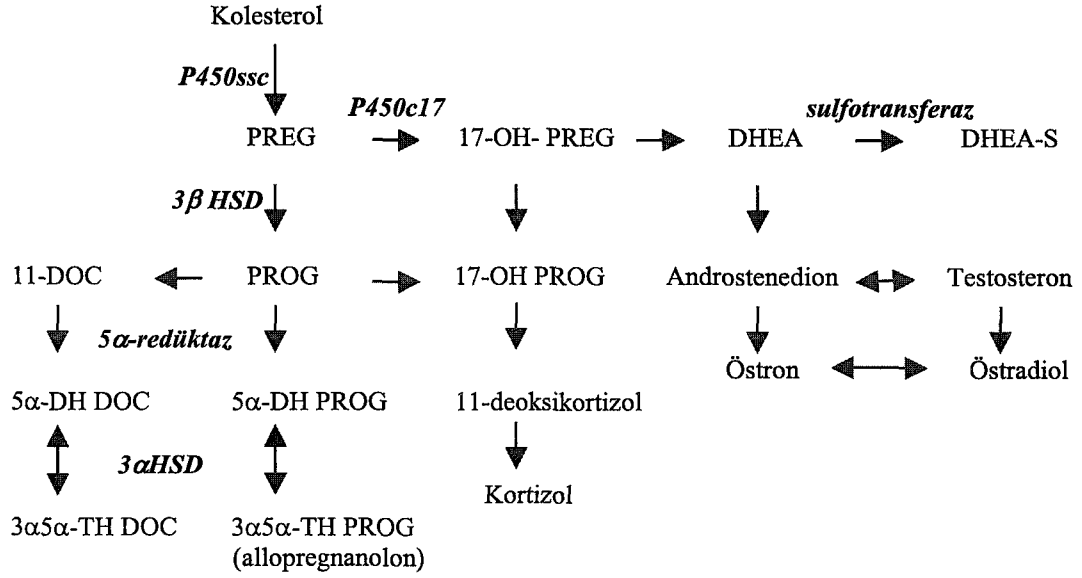
durdurulduktan sonra da ratların beyinde bu gibi steroidlerden bazılarının önemli miktarlarda buldukları gösterilmiştir. Bu bulgular, nörosteroidlerin periferik dokulardan bağımsız olarak beyinde de yapıldığını gösteren delillerdir (13). Ayrıca steroid yapımı için gerekli olan sitokrom P450ssc, aromataz, 5 α redüktaz, 3 α hidroksisteroid dehidrogenaz (3 α HSD) ve 17 β hidroksisteroid dehidrojenaz gibi enzimlerin (Şekil 1) beyinde gösterilmiş olması, nörosteroidlerin beyinde de sentezlendiğini doğrulamaktadır (10).

Steroidlerin genomik etkileri için protein biyosentezine ihtiyaç duyulması nedeniyle dakikadan saatlere kadar değişen bir zaman geçmesi gerekirken, nöroaktif steroidlerin gen dışı düzenleyici etkileri milisaniye ve saniye gibi çok daha hızlı sürelerde meydana gelir (14). Böylece santral sinir sistemi (SSS) içindeki steroidlerin genomik ve genomik olmayan etkileri, nöronal işlev ve plastisite üzerindeki etkileri için moleküler bir temel oluşturmaktadır.

3 α , 5 α tetrahidrodeoksikortikosteron (3 α , 5 α TH DOC), pregnenolon ve bunun sülfat esteri olan pregnenolon sülfat, 3 α , 5 β tetrahidroprogesteron (pregnanolon) ve bunun epimeri olan 3 α , 5 α tetrahidroprogesteron (allopregnanolon), DHEA ve DHEA-S, androsteron ve 3 α androstenadiol gibi steroidlerin klasik genomik yol dışında hücre yüzeyinde bulunan reseptörler yolu ile etki gösteren nöroaktif steroidler olduğu bildirilmiştir (12). Ayrıca progesteron, östradiol, testosteron gibi klasik steroidler de nöroaktiftir, çünkü bunlar da 5-HT₃ (5-hidroksitriptamin) reseptörlerinde, ligand kapılı iyon kanallarında ya da farklı glutamat reseptörlerinde işlevsel antagonist olarak davranabilirler (15).

Nörosteroidlerin akut ve kronik stres, depresyon, anksiyete, agresyon, bellek, uyku ve yeme davranışı gibi birçok önemli davranışsal ve biyokimyasal cevapları kontrol ettiği düşünülmektedir (16,17).

Nöroaktif steroidlerin GABA-A, NMDA, nikotinik ve muskarinik asetilkolin, serotonin, kainat, glisin ve sigma reseptörleri üzerine modülatör etkileri vardır. Ayrıca nöron koruyucu, nöron büyümesi ve sinaps oluşumunu artırıcı etkilerinin olduğu da bildirilmiştir (10).



Şekil 1: Nörosteroidlerin sentezi: **DHEA**: dehidroepiandrosteron, **DHEA-S**: dehidroepiandrosteron sülfat, **DOC**: deoksikortikosteron, **HSD**: hidroksisteroid dehidrogenaz, **PREG**: pregnenolon, **PROG**: progesteron

1. Glukokortikoidler ve bilişsel işlevler

Adrenal korteks steroid hormonlarının enerji depolama ve mobilizasyonu, elektrolit dengesini korumanın yanında beyinde de önemli görevleri vardır. Glukokortikoidlerin nörotransmitter sistemleri, beyin dolaşımı ve esnekliği (plasticity) üzerinde düzenleyici etkileri vardır. Glukokortikoidler beyindeki myelin içeriğini baskımlarken, serotonin ve noradrenalin biyosentezini ve düzeylerini de etkilemektedir. Ayrıca glukokortikoidlerin nöronların ölümü ve hayatta kalmasında, dendritik dallanma ve sinaps formasyonunda, glia hücrelerindeki yapısal proteinlerin oluşumunda ve ikincil mesajcı sistemlerinin işlevlerinde önemli rol oynadıkları bildirilmiştir (Şekil 2). Beyin hücrelerinde Tip I (Mineralokortikoid reseptörleri, MR) ve Tip II (Glukokortikoid reseptörleri, GR) olmak üzere iki farklı adrenal steroid reseptörü tanımlanmıştır. Tip I reseptörleri glukokortikoidlere ve daha yüksek oranda da aldosterona afinite gösterir. Tip II reseptörleri aldosterona daha zayıf afinite gösterirken sentetik bir kortikosteroid olan deksametazona daha fazla afinite gösterir (18).

Steroid reseptörleri bakımından yoğun bir bölge olan limbik sistem ve onun bir parçası olan hipokampus adrenal steroidlere duyarlıdır ve bellek sisteminin düzenlenmesinde adrenal steroidler önemli bir rol oynamaktadır. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar kortikosteroidlerin akut olarak verilmesini takiben,

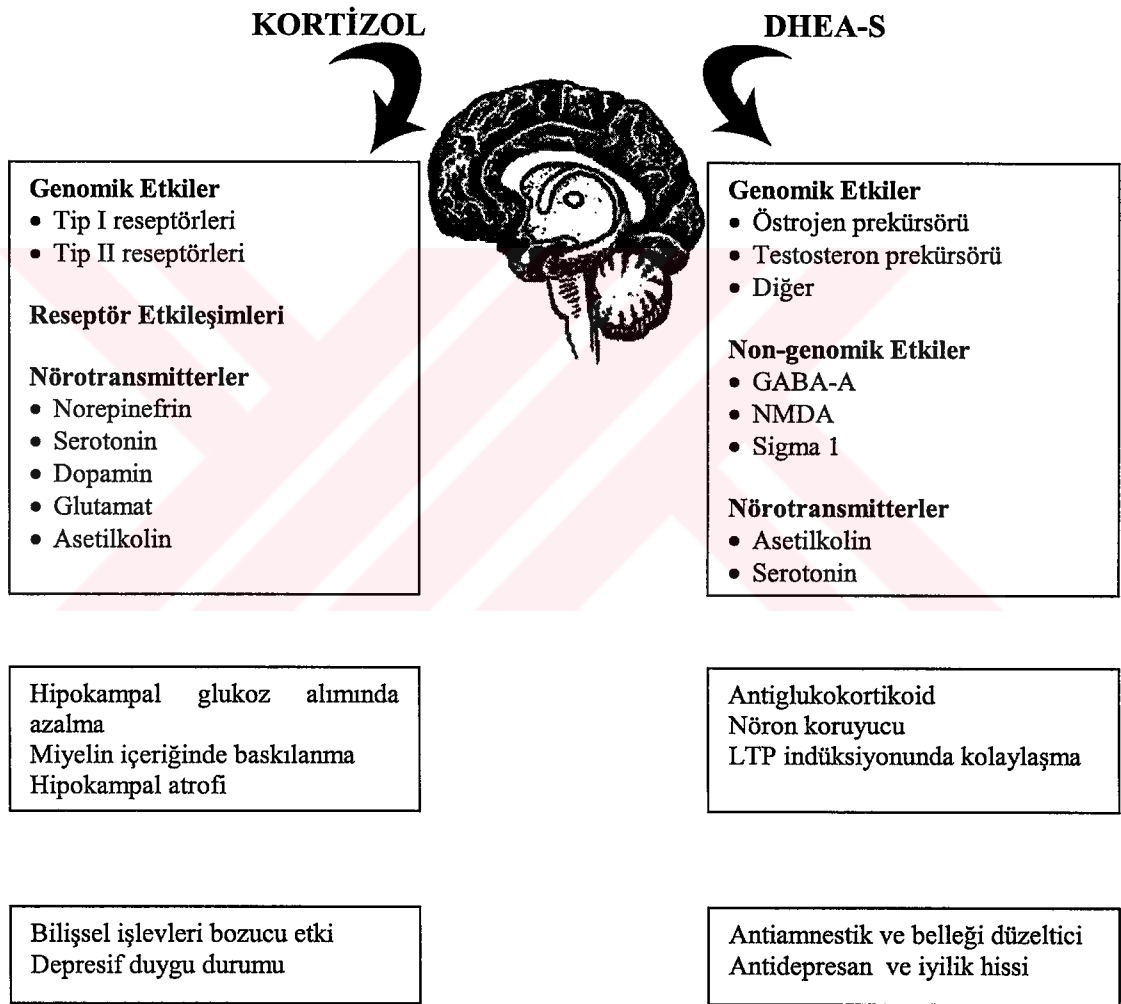
özellikle bellek olmak üzere bilişsel işlevlerde bozulmalar olduğunu göstermiştir (19).

Hipokampusda LTP induksiyonunun kortikosteroidler tarafından bloke edildiği belirtilmiştir. Son zamanlarda elde edilen bulgular kortikosteroidlerin bilişsel işlevler üzerindeki etkisinin bifazik olduğunu göstermektedir. Düşük-normal steroid seviyeleri bilişsel işlevleri düzeltirken çok yüksek seviyeler bilişsel işlevleri bozmaktadır. Bu olay kortikosteroidlerin Tip I ve Tip II reseptörleri ile etkileşimi sonucu farklı etkilerin ortaya çıktığı fikrini doğurmuştur. Kortikosteroidlerin Tip I reseptörleri ile etkileşimi LTP'yi düzeltirken, Tip II reseptörleri ile etkileşimi LTP'yi olumsuz yönde etkilemektedir (19). Genç insanlarda yapılan son bir çalışmada, glukokortikoidlerin kanda yüksek olduğu sabah saatlerinde sentetik glukokortikoidlerin verilmesi belleği olumsuz yönde etkilerken, glukokortikoidlerin düşük düzeyde olduğu öğleden sonra verilmesinin bellek işlevlerini olumlu yönde etkilediği bulunmuştur (20). Sonuç olarak birçok çalışmadan elde edilen bulgular ışığında kortikosteroidlerle bilişsel işlevler arasında 'ters U şeklinde' bir ilişkinin olduğu vurgulanmıştır. Orta-normal düzeydeki kortikosteroid düzeyleri bilişsel işlevler üzerine olumlu etkiler yaparken, çok düşük ya da çok yüksek düzeylerin bilişsel işlevleri bozduğu kabul edilmektedir (20,21).

Kortizol düzeyindeki akut yükselmenin hipokampal nöronlara ve glia hücrelerine glukoz taşınmasını ve kullanımını bloke ederek akut bellek bozulmalarına yol açabileceği bildirilmiştir (Şekil 2). Ayrıca yüksek düzeyde ve uzun süre glukokortikoidlere maruz kalmanın hücrelerin glukoz alımını bozarak ya da glutamaterjik LTP'yi etkileyerek atrofi ve hipokampal hasara yol açtığı da vurgulanmıştır (5,18).

Stres ve glukokortikoidlere uzun süreli maruz kalmanın hipokampus üzerinde atrofi gibi olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir. Böylesi bir etki hipokampusun önemli bir işlevi olan bellek bozuklukları ile birlikte. Glukokortikoidlerin yol açtığı atrofinin, glutamat gibi uyarıcı (excitatory) amino asit nörotransmitterlerin aşırılığı ve dolaylı olarak kalsiyum (Ca^{2+}) aracılığıyla oluştuğu düşünülmektedir. Glukokortikoidler hipokampal sinapslarda uyarıcı amino asitlerin konsantrasyonunu artırmaktadır. Uyarıcı amino asit salınımının önlenmesi ya da NMDA reseptörlerinin bloke edilmesi böylesi bir atrofiyi engelleyebilmektedir. Ayrıca normal dendritik dallanmanın korunmasında önemli bir yeri olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör

(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) seviyeleri de glukokortikoidlerce olumsuz olarak etkilenmektedir (22,23). Hipokampal atrofi yalnızca CA₃ bölgesindeki piramidal nöronların kaybına değil, aynı zamanda glial hücrelerin kaybına da bağlıdır (24). Bununla birlikte hipokampal atrofünün bellek bozuklukları ile doğrudan ilişkili olmadığı düşünülmektedir. Hipokampal CA₃ bölgesindeki hasar sonucu geri bildirim düzeneğinin bozulduğu ve sonuçta artan kortizol seviyesinin böylesi bellek bozukluklarına yol açtığı ileri sürülmüştür. Metirapon verilerek glukokortikoid seviyeleri azaltılırsa bellek bozukluklarının düzelebileceği bildirilmiştir (21).



Şekil 2. Kortizol ve DHEA-S'nin beyindeki etkileri.

Glukokortikoidlerin yol açtığı bilişsel bozulmaların, çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, özellikle seçici dikkat, bilinçli bellek ve çalışan bellekle ilgili olduğu vurgulanmıştır (18,21).

Önemli bir konu da glukokortikoidlerin bilişsel işlevleri olumsuz etkilemesinde erkekler ve kadınlar arasında fark olup olmadığıdır. HPA eksen hiperaktivitesi ile nedensel ilişkili olduğu düşünülen travma sonrası stres bozukluğu, major depresyon ve Alzheimer hastalığı kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar cinsiyetin, stresle oluşan bilişsel bozulmalar üzerinde önemli bir belirleyici olduğunu göstermektedir. Yüksek bazal kortizol düzeyleri, kadınlarda zayıf bellekle ilişkiliyken erkeklerde bu durum gösterilememiştir. Yaşlı kadınların glukokortikoidlerin etkilerine erkeklere göre daha duyarlı oldukları ileri sürülmüştür (25).

2. DHEA, DHEA-S ve bilişsel işlevler

Başlıca adrenal bir hormon olan DHEA'nın yaşla birlikte azaldığı ve yaşlılıkta ortaya çıkan hastalıklarda rol alabileceği bildirilmiştir (10,26). Alzheimer hastalığı ve multi-infarakt demanslı hastalarda DHEA konsantrasyonunun azaldığı (27) ve bu azalmanın Alzheimer hastalığı riskini artıran bir faktör olduğu bildirilmiştir (28). Aynı zamanda bir nöroaktif steroid olan DHEA-S'nin belleği kuvvetlendirici ve anti-amnestik özellikleri vardır (29). DHEA-S, yarışmasız bir NMDA reseptör antagonisti olan dizosilpin ya da muskarinik bir asetilkolin reseptör antagonisti olan skopolamin ile oluşmuş bellek bozukluklarını düzeltir (30,31). Bu durum DHEA-S'nin antiglukokortikoid ya da sigma 1 reseptörlerine etkisiyle açıklanabilir. Ayrıca DHEA-S hipokampusta yüksek kortizol seviyelerinin belleği bozucu nörotoksik etkilerini antagonize etmektedir (32). Sigma reseptörleriyle etkileşim ve antiglukokortikoid etkilerinden başka DHEA-S'nin GABA-A ve NMDA reseptörleriyle de etkileşimi onun bilişsel işlevleri artırıcı etkisinin altında yatan bir başka mekanizma olarak kabul edilmektedir (33,34). DHEA bazı ülkelerde yaşlanmayı geciktirici ilaç olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte DHEA verilmesinin yaşlılarda ve demanslı hastalarda bilişsel yetileri artırıp artırmadığına ilişkin araştırma bulunmamaktadır.

3. Cinsiyet hormonlarının bilişsel işlevlere etkisi

Seks steroidlerinin, özellikle östrojenin SSS üzerindeki etkisi önemli ancak çelişkilidir. Kadınlar ve erkekler arasında önemli bilişsel ve davranışsal farklılıkların olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Bunlardan en iyi ayırt edilmiş olanı, erkeklerin uzaysal ve sayısal yeteneklerde daha başarılı olması, kadınların ise sözel

yetenekler ve algılama hızında daha iyi performans gösterdikleri bulgusudur (7). Kadınlar normal menstrual siklus değişiklikleri içinde bile bazı bilişsel yeteneklerde farklılıklar gösterebilmektedirler. Kadınlar menstruasyon döneminde (düşük östrojen düzeyleri) uzaysal yetenek testlerinde daha iyi, siklus ortasında (en yüksek östrojen düzeyleri) verbal ve ince motor yetenek testlerinde daha iyi performans göstermektedirler (35).

Östrojen, bilişsel işlevlerle ilişkisi en çok araştırılmış olan seks hormonudur. Kadınların vücudunda progesteronun fizyolojik etkisi 50-100 ise, testosteronunki 200, östrojeninki 400 olarak tahmin edilmektedir (35). Birçok çalışma kadınların beyin kan akımının erkeklerinkinden fazla olduğunu ve menopozla birlikte azalma gösterdiğini ortaya koymuştur (36). Beyin kan akımındaki bu azalma ile Alzheimer hastalığı gelişimi arasında bir korelasyon bulunmuştur (37). Östrojen seviyesi düşmüş olan kadınlarda nöronların membran katabolizmasının arttığı gösterilmiştir. Alzheimer hastalığında en sık tutulan temporal ve parietal bölgelerin bu katabolizmaya en duyarlı bölgeler olduğu bildirilmiştir. Ayrıca overleri çıkarılmış genç kadınlarda östrojen yerine koyma tedavisi hem kısa süreli hem de uzun süreli sözel bellekte olumlu etki yapmıştır (35). Hipokampusun östrojen reseptörleri içerdiği ve bu bölgede östrojenin asetilkolin sentezinde görevli 'kolin asetiltransferaz' enzimini artırdığı bildirilmiştir (38). Östrojenler nöron büyümesi ve sinaps gelişimini artırmak suretiyle nörotrofik ve nöron koruyucu etkiler gösterirler. Ayrıca antioksidan ve LTP üzerine olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (10,39). Östrojenin antioksidan ve serbest radikalleri temizleyici etkisi hem genomik hem de nörotransmitter reseptörlerinden bağımsız bir etki gibi görünmektedir. Ancak östrojenin nöron koruyucu etkisi kısmen de NMDA reseptör antagonisti etkisine bağlı olabilir (11).

Görsel bellek ve uzaysal dikkat gibi bilişsel işlevlerin cinsiyetler arasında farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir (40). Erkeklerde testosteron ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, testosteron ve uzaysal yetenekler (bellek ve dikkat gibi) arasında pozitif, testosteron ve sözel yetenekler arasında ise negatif bir ilişki bulunmuştur (41). Yaşlı erkeklerde yapılan bir çalışmada da testosteron ve sözel akıcılık arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (42). Daha geniş gruplarda yapılan çalışmalarda yaşlı erkeklerde yüksek testosteron seviyelerinin daha iyi bilişsel test performansları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (43). Dışardan verilen testosteron

replasman tedavisi hipogonadal erkeklerdeki bilişsel performansı etkilemezken (44), hipogonadal olmayan erkeklerde uzaysal yetenekler ve hafıza testleri üzerine olumlu etkiler yapmıştır (45,46). Hormon çalışmalarında testosteronun bilişsel işlevleri düzeltici etkisinin daha çok onun 5 α indirgenmiş metaboliti olan dihidrotestosteron vasıtası ile olduğu ortaya konmuştur (47).

Kadınlarda ise testosteron düzeyleri ile bilişsel işlevlerin ilişkisini araştıran çalışmalar oldukça azdır. Testosteron verilmesinin erkeklerde çalışan belleğe olumlu etki yaptığı ancak kadınlarda böylesi bir etkinin görülmediği bildirilmiştir (35,48).

Progesteronun ise kognisyon üzerine etkisi açık değildir. Hormon replasman tedavisi alan bir grup üzerinde yapılan bir çalışmada yalnız östrojen alan kadınlarda bilişsel test performansı artarken, östrojen ve progesteron birlikte alanlarda test performanslarının düştüğü bulunmuştur (49). Progesteronun genel olarak bilişsel işlevler üzerinde bozucu etki yaptığı ileri sürülmüştür (35).

DEPRESYON

Depresyon sözcüğü Latince “depressus” kökünden gelir. Çökme, kederli hissetme, işlevsel ve yaşamsal aktivitenin azalması anlamlarına gelir. Depresif duygu durumu (mood state), depresif bozukluğun temel ve tanı koymak için mutlak olması gereken bir özelliğidir. Hastalarda çoğunlukla yaşamaktan zevk alamama ve ilgi azlığı, umutsuzluk ve karamsarlık, uyku ve iştah bozuklukları, huzursuzluk, enerji azlığı gibi yakınmalar vardır. İntihar düşüncesi ve intihar girişimleri görülebilir. Genç hastalarda retardasyon, yaşlılarda ise ajitasyon daha sık gözlenmektedir. Ağlamaklı konuşma, kırıksık alın, sarkık dudaklar, canlılık kaybı ve düşük omuzlarla, kamburumsu, öne bakan görünüm depresyonlu kişinin tipik beden görünümüdür.

Bipolar bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı % 0.5-1.0 olarak bildirilirken, major depresyonun yaşam boyu yaygınlığı ülkeden ülkeye değişmek üzere % 4.4 ile %19.6 olarak bildirilmiştir. Türkiye’de yapılan alan araştırmaları, toplumumuzda klinik düzeyde depresyon yaygınlığının % 10 civarında olduğuna işaret etmektedir (50).

Kadınlarda duygu durumu bozukluklarının yaşam boyu yaygınlığı erkeklerden 2 kat fazladır ve 18-44 yaşları arasında, özellikle 25 yaşından sonra sık görülür. Cinsiyetler arasındaki bu farklılığın nedeni henüz tam olarak bilinmese de bilimsel dikkatler cinsiyet hormonlarının nöroendokrin sistemler üzerindeki düzenleyici etkilerine yoğunlaşmıştır (39).

DEPRESYONDA BİLİŞSEL BOZUKLUKLAR

Depresyonda duygu durumundaki bozulmanın yanı sıra bilişsel bozukluklar sıktır. Düşünce süreci, akışı ve içeriğinde bozulmalar görülür. Hastaların sözel anlatımda ve dikkatlerini sorulan sorulara yoğunlaştırıp cevap vermede zorlandıkları izlenir. Olumsuz düşünce içeriğine sahiptirler. Unutkanlık en sık görülen yakınmalar arasındadır. Yaşlı depresif hastalarda görülen aşırı unutkanlıklar demans belirtileri ile karıştırılabilir. Buna yalancı demans (psödodemans) adı verilir (50).

Depresyon hastalarındaki bilişsel bozukluklar özellikle son on yılda birçok araştırmanın konusu olmuştur. Bu çalışmalara göre, yaşlı depresyon hastalarında eşlik eden bilişsel bozukluklar genç hastalardakine göre çok daha yaygın ve şiddetli olmaktadır (51,52). Depresyonun şiddetiyle orantılı olarak bilişsel bozulmanın düzeyinin de arttığını ileri süren çalışmalar yanında (51) bilişsel işlevlerdeki bozulmanın semptom şiddetinden bağımsız olduğunu ileri süren çalışmalar da vardır (53). Semptom şiddeti ile olan korelasyonun otomatik olarak yapılan ödevlerden çok, efor gerektiren işlevlerde olduğu bildirilmiştir. Önemli bir konu da, bilişsel bozulmanın hastalığın epizoduna mı sınırlı, yoksa sürekli bir bozukluk mu (yani state özellik mi trate özellik mi) olduğunun belirlenmesidir. Bu konuda çelişkili veriler bulunmaktadır. Depresyonun tekrarlayan epizodlarının bilişsel bozuklukları artırdığı vurgulanmıştır (52). Bilişsel bozulmanın depresyonun farklı alt tiplerine (unipolar, bipolar, distimik, şizoafektif bozukluk depresif tip) bağlı olarak değişmediği vurgulanmıştır (54).

Depresyon hastalarındaki bilişsel bozuklukları araştıran çalışmaların çoğu bellek işlevleri üzerine odaklanmıştır (1). Ancak depresyondaki bellek bozulmalarının ne düzeyde olduğu ve belleğin hangi aşamalarını kapsadığı konusunda bir görüş birliğine varılamamıştır. Bazı çalışmalarda görsel-uzaysal (visuospatial) kısa süreli bellek ve öğrenme testlerinde bozulmalar olduğu bildirilmiş, sözel bellek ve öğrenme becerilerinin ise korunmuş olduğu saptanmıştır (55,56). Diğer bazı araştırmalardan elde edilen bulgular ise bu hastalarda hem sözel hem de sözel olmayan bellek testlerinde bozulmalar olduğu yolundadır (52,57). Saptanan bu bozuklukların hem anlık bellek, hem de uzamış yakın bellek bölümleri ile ilgili olduğu kaydedilmiştir (57,58). Depresyon hastalarının efor gerektiren bilişsel işlevlerde daha başarısız oldukları, bellek bozukluklarındaki farklılığın bununla ilgili olduğu ileri sürülmüştür.

Depresyonda bellek ve öğrenme kadar olmasa da diğer bilişsel işlevler de araştırılmıştır. Beynin frontal bölgesi yönetici işlevlerle ilgilidir ve depresif hastaların beynin bu bölgesini araştıran testlerde de başarısız oldukları bulunmuştur (52). Daha şiddetli depresyonu olan yaşlı hastaların sözel akıcılık (verbal fluency) ve dikkati kaydırma (attentional set-shifting) testlerinde daha belirgin bozulmalar gösterdikleri bildirilmiştir (51). Depresyonda görülen dikkat bozukluklarının diğer nöropsikolojik testlerdeki başarıyı da olumsuz etkileyebileceği vurgulanmıştır (58).

Sonuç olarak depresyondaki bilişsel bozuklukları araştıran çalışmaların çelişkili sonuçlar verdiği ve bu konuda üç farklı sorun üzerinde durulduğu görülmektedir (59):

Birincisi, depresyonla ilişkili nöropsikolojik bozukluklar bazı bilişsel işlevlere seçici midir, yoksa birçok bilişsel işlevi kapsayan daha genel bir bozukluk mudur?

İkincisi, nasıl bir bilişsel bozukluk vardır ve bu bozuklukların semptom şiddeti, depresyonun alt tipi, depresyonun dönemleri, yaş, cinsiyet ve tedavi gibi klinik ve demografik faktörlerle nasıl bir ilişkisi vardır?

Üçüncü olarak da, nöropsikolojik bozulmanın nöral temeli nedir ve depresyonu açıklayan teoriler bu bozulmalarla nasıl ilişkilendirilebilir?

DEPRESYONDA NÖROENDOKRİNOLOJİK BULGULAR

Depresyonun biyolojisi ile ilgili çalışmaların önemli bir kısmı depresyon ve endokrin sistem arasındaki ilişkiyi saptamaya dönüktür. Nöroendokrin sistemler beyin nörotransmitterleri tarafından kontrol edildiği için, bu sistemlerdeki anormallikler psikiyatrik hastalıkların altında yatan nörotransmitter değişikliklerini anlamada yardımcı olabilir. Psikiyatride nöroendokrin test araştırmaları, bazal hormon düzeyleri ölçümleri ve nöroendokrin dinamik (challenge) testlerden ibarettir. Hipotalamus, nöroendokrin eksenlerin düzenlenmesinde esas rolü oynayan beyin yapısıdır. Değişik biyojenik amin nörotransmitterleri kullanan çok sayıda nöronal girdi (input) hipotalamusa gelir. Depresyonlu hastalarda bulunan nöroendokrin anormalliklerin depresyonda mevcut biyojenik amin aktivitesindeki değişikliklerin sonucu mu, sebebi mi olduğu tartışmalıdır. Depresyonla ilişkili olarak ortaya atılmış nöroendokrin eksen anormalliklerinin başlıcaları adrenal, tiroid, büyüme hormonu (growth hormone veya GH) ve prolaktin eksenlerindedir (60).

Depresyondaki HPA Eksen Anormallikleri

1. HPA eksen hiperaktivitesi

Kortizol aşırı salınışı ve depresyon arasında bir ilişki olduğu biyolojik psikiyatrideki en eski gözlemlerden biridir. Organizmanın stresle karşılaştığı durumlarda HPA eksenin aktive olması ve glukokortikoid aktivitesindeki artış ilk dikkati çeken gözlemdir (61). Yüzlerce çalışma depresyonlu hastalarda HPA sistemin hiperaktif olduğunu ortaya koymuştur (gözden geçirme için bkz. 60,62). Aslında, depresyonda bulunan uyku bozuklukları, azalmış libido, kardiyovasküler değişiklikler, bilişsel bozukluklar gibi semptomlar da HPA eksenin depresyon oluşumunda işin içine karıştığını göstermektedir. Majör depresyonlu hastaların çoğunda plazma kortizol konsantrasyonu yükselmiştir, kortizol metabolitleri artmıştır ve 24 saatlik idrar serbest kortizol konsantrasyonu yükselmiştir. Depresyon sırasındaki bu artmış kortizol üretimi, depresyonun düzelmesiyle normale dönmektedir, yani bir durum belirleyicisi (state marker) niteliğindedir (63). Ayrıca depresyonlu bireylerde kortizolün bazal düzeylerinde artışın dışında normal sirkadiyen ritmi de bozulmuştur ve genellikle bu HPA eksen değişiklikleri depresyonu daha şiddetli olanlarda ve daha yaşlı olan depresyonlularda daha belirgindir (64).

2. Deksametazonla kortizol supresyonunun olmaması

Kortizol yüksekliği dışında, depresyonluların yaklaşık %50'sinde normal inhibitör negatif geri bildirim sistemi çalışmamaktadır, bu yüzden sentetik bir glukokortikoid olan deksametazon verildikten sonra kortizolün endojen sekresyonu baskılanmamaktadır (65,66). Bunu ölçmek için kullanılan deksametazon supresyon testi (DST), psikiyatrik araştırmalarda en çok kullanılan nöroendokrinolojik test haline gelmiştir (67).

DST şu şekilde uygulanır: Hastaya akşam 23:00'te oral yoldan 1 mg deksametazon verilir. Ertesi gün 08:00, 16:00 ve 23:00'te hastadan kan örnekleri alınır ve serum kortizol düzeyleri ölçülür. Deksametazon sonrası serum kortizol düzeyleri 5 µg/dl'ye eşit veya daha fazla ise testin anormal veya pozitif olduğu düşünülür. Bu, hipotalamustan adrenal kortekse kadar herhangi bir noktadaki hiperaktiviteyi gösterir. Melankolik majör depresyonlularda %40-50 oranında deksametazon nonsupresyonu vardır (67). Şiddetli ve psikotik depresyonlularda, daha ciddi intihar girişimleri olan depresyonlularda, yatan hastalarda ve ailede affektif bozukluk

hikayesi olanlarda bu oran %80-90'a yükselir (65,68). Bipolar depresyonlularda nonsupresyon oranı melankolik unipolar depresyonlularda olduğu kadardır (65).

DST pozitifliği de hiperkortizolemi gibi genellikle depresyonun iyileşmesi ile birlikte düzelir ve relapstan birkaç hafta öncesinden itibaren yeniden pozitifleşir, yani DST pozitifliği bir durum belirleyicisi gibi görünmektedir (63,65). Depresyonun klinik düzelmesinden sonra da DST'nin pozitif olarak devam etmesi kötü prognoz ve erken relapsa işaret eder (69). Duygu durumu bozukluklarındaki deksametazon nonsupresyonunun sebebinin CRH hipersekresyonu olduğu sanılmaktadır (62).

3. CRH'ye anormal ACTH cevabı

Depresyonlu hastalarda bildirilen başka bir bulgu da, intravenöz CRH verildikten sonra ACTH cevabının azalmış olması, ancak kortizol cevabının normal olmasıdır (muhtemelen adrenal gland genişlemesine bağlı olarak). Kortizolün adrenal kortekste sentezini bloke eden bir ajan olan metirapon verildikten sonra CRH verilirse, artık depresyonlu hastalarda ACTH cevabının kör olmadığı görülür. Bu da depresyonlulardaki CRH'ye azalmış ACTH cevabının altında yatan nedenin hiperkortizolemi olabileceğini düşündürten bir bulgudur (70).

4. Artmış CRH salınması

Depresyonlulardaki CRH'ye kör ACTH cevabını açıklamak için öne sürülen mekanizmalardan bir diğeri artmış hipotalamik CRH'ye sekonder olarak pituiter CRH reseptörlerinin duyarlılığının azalmış olmasıdır (down-regulation). Depresyonda hipotalamik CRH saliverilmesinin artmış olduğuna başka bir destek de, ilaçsız depresyonlularda ve intihar kurbanlarında beyin omurilik sıvısı (BOS) CRH konsantrasyonunun artmış olduğunu bulan çalışmalardan gelmiştir (71). Ayrıca DST'de supresyon göstermeyen, hiperkortizolemi olan, melankolik veya psikotik depresyonu olan hastalarda daha yüksek, atipik depresyonlularda ise daha düşük BOS CRH değerleri bulunmaktadır (72).

5. Glukokortikoid direnci

Bütün bu bulgular depresyonlu hastalardaki HPA eksen hiperaktivitesinin, epizod sırasında veya hemen önce ortaya çıkan presinaptik CRH hipersekresyonu, buna sekonder olarak gelişen hipofizer ve adrenal bez hipertrofisi ve postsinaptik CRH reseptör duyarlılık azalması ile birlikte olduğunu ortaya koymaktadır (70). Depresyonda bu hiperaktif HPA ekseninin sonucu olarak veya belki de primer bir

defekt olarak, epizodlar sırasında beyin kortikosteroid reseptörlerinde değişiklik olduğu, bunun "glukokortikoid direnci"ne yol açtığı, bu yüzden glukokortikoid hormonların HPA eksenin değişik seviyelerinde yapmaları gereken geribildirim etkiyi gösteremedikleri ve bunun da kalıcı HPA eksen hiperaktivasyonuna yol açtığı ileri sürülmüştür. Depresyonlu hastalarda glukokortikoid direnci olduğu hipotezi ayrıca, bu hastalarda yüksek kortizol düzeyleri olmasına rağmen, neden Cushing hastalığındaki gibi yuvarlak yüz, abdominal strialar gibi tipik fiziksel bulguların olmadığını açıklayabilmektedir (73).

Stres ve depresyon

Depresyonun başlaması ve sürmesinde stresin önemli bir rolünün olduğu bilinmektedir (gözden geçirme için bkz. 74). Depresyon ataklarından önce birçok kez şiddetli bir stresörün olduğu (75,76) ve erken çocukluk döneminde yaşanan olumsuz deneyimlerin erişkin hayatta depresyon riskini arttırdığı (77,78) bilinmektedir. İnfantken anneden ayrılan hayvanların akut strese kontrollere oranla daha yüksek HPA eksen aktivasyonu ile cevap verdikleri, daha yüksek BOS CRH değerlerine sahip oldukları bildirilmiş, dolayısıyla erken yaşam streslerinin uzun süreli CRH nöronal hiperaktivitesi ile birlikte olduğu öne sürülmüştür (70). İnsanlarda da anne babadan ayrılma, çocuklukta cinsel kötüye kullanılma veya şiddete maruz kalma gibi erken çocukluk stresörlerinin CRH salınmasının sürekli yüksek olarak kalması ve HPA eksenin kalıcı olarak duyarlılaşması sonucunda ileride strese karşı kişinin dayanıksız hale gelmesine ve bu şekilde depresyona yatkın olmasına neden olduğu düşünülür (74).

Son çalışmalar strese bağlı hipokampal atrofinin depresyonun patofizyolojisine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Stres sırasında oluşan hiperkortizolemi, bir yandan hipokampustaki glukokortikoid reseptörleri vasıtasıyla HPA eksenini inhibe ederken, bir yandan da hipokampustaki reseptörlerde duyarlılık azalmasına (down-regulation) yol açacaktır. Bu duyarlılık azalması HPA eksen üzerindeki geri bildirim inhibisyonunun azalmasına neden olacağı için glukokortikoid salınmasında bir artış olacaktır. Bu aşırı glukokortikoid ise hipokampusta ve CRH salan nöronlarda kalıcı hasara yol açacak, bu da kişide depresyona yatkınlık oluşturunacaktır (23,79).

Depresyonda hiperkortizolemi ve bilişsel işlevlerin ilişkisi

Şiddetli ve kronik depresyon yapısal beyin değişiklikleriyle birlikte dir. Depresyonda görülen bilişsel değişikliklerin artan kortikosteroidler ve buna bağlı beyin hasarının

sonucu olduğu ileri sürülmüştür. Depresyondaki hastaların kan ve idrar kortizol düzeyleri ile bilişsel işlev bozuklukları arasında güçlü ilişkiler olduğu vurgulanmıştır.

Hipokampus HPA eksenin geribildirim inhibisyonunda esas bölge olduğu ve glukokortikoid reseptörlerinin en fazla bulunduğu beyin yapısı olduğu için, glukokortikoidler aşırı miktarda oldukları zaman nörotoksik etkilerine en çok maruz kalacak yapı olacaktır. Ayrıca hipokampus çevresel ve deneyime bağlı yapısal değişikliklerin yani adaptif plastisitenin en çok görüldüğü ve stresin etkilerine en duyarlı beyin bölgelerinden birisidir (18). Nitekim travmatik strese maruz kalanlarda, posttravmatik stres bozukluğu olanlarda ve depresyonlu hastalarda hipokampal atrofinin geliştiği bildirilmiştir (22,80). Depresyonda hipokampal atrofi ile plazma kortizol düzeyleri ve depresyonun süresi arasında ilişki olduğu ve depresyonun düzelmesiyle atrofinin ortadan kalktığı bildirilmektedir (22). Hasara uğrayan hipokampus depresyondaki bellek kusurlarını açıklayabileceği gibi, CRH inhibisyonunun biraz daha bozulması, dolayısıyla daha fazla kortizol salınışı ve buna bağlı olarak ek hipokampus hasarı şeklinde bir ileri besleme zinciri oluşturacaktır (74,81).

DHEA, DHEA-S ve depresyon

Son yıllarda kortizol dışında adrenal bezlerden salgılanan diğer bazı steroid yapılı hormonların da depresyonla ilişkili olduğu bulunmuştur. DHEA ve DHEA-S bu konuda en çok ilgi çeken ve en çok çalışılan hormonlardır. Plazma DHEA-S seviyelerinde kişiler arasında büyük farklar bulunmakla birlikte DHEA ve DHEA-S insanlarda dolaşan kanda en fazla bulunan steroid hormonlardır. Yaşlılık ve stres durumlarında bu hormonların düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (10). Kortizol ve adrenal androjenlerin metabolizması ve düzenlenmesi hem benzer hem de farklıdır. DHEA genç yetişkinlerde kortizole benzer diurnal bir ritimle salınır ve en yüksek seviyeleri sabah saatlerindedir. ACTH adrenal androjenler üzerinde düzenleyici bir etkiye sahiptir. Bununla birlikte ACTH adrenal androjenleri düzenlemede mutlak bir etkiden ziyade yardımcı bir rol oynamaktadır. Puberte, normal yaşlanma ve akut stres gibi durumlarda ACTH'nın adrenal androjenler üzerindeki etkisi farklıdır. ACTH düzeyinin arttığı Cushing hastalığında, aşırı kortizol düzeyine rağmen normal DHEA düzeyleri bulunması bu farklılığın sonucudur. Depresyonda da adrenal androjenlerin kortizolden farklı bir biçimde ACTH'dan bağımsız bir mekanizmayla düzenlendiği

bildirilmiştir (82). Depresyonda yapılmış çalışmalarda plazma DHEA-S düzeylerinin düşük, normal ya da yüksek olduğu şeklinde çelişkili veriler bulunmaktadır (83). Ayrıca normal bir kortizol düzeyine rağmen DHEA seviyesinin düşük olmasının işlevsel bir hiperkortizolemiye yol açabileceği bildirilmiştir (84). Bu nedenle depresyonda kortizol/DHEA-S oranının daha fazla bilgi verici olabileceği düşünülmüş ve depresyonlu hastalarda kortizol/DHEA-S oranı kontrol vakaları ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (85). Kortizol/DHEA-S oranlarındaki bu farklılığın kortizolden çok DHEA-S'den kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (82).

DHEA'nın depresyonlu hastalara verilmesinin ardından depresyon skorlarında anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir (86). Benzer etkiler distimli hastalarda ve farelerin depresyon modellerinde de elde edilmiştir (34). DHEA'nın antidepresan etkileri, sigma 1 reseptör agonisti DHEA-S (87) ile noradrenalin ve serotonin iletimi arasındaki karşılıklı etkileşimle açıklanabilir. DHEA-S'nin sinaptik noradrenalin miktarını, dorsal rafe nukleusundaki serotonin nöronlarının ateşleme aktivitesini ve hipotalamik serotonin seviyesini artırdığı gösterilmiştir (88).

Depresyonda yükselmiş kortizol seviyeleri depresif duygu durumu yanı sıra bilişsel işlev bozukluklarıyla da ilişkilidir. Cushing sendromu ve depresyonda antiglukokortikoid tedavinin antidepresan etkilerinin olduğu gösterilmiştir (33). DHEA'nın da antiglukokortikoid etkilerinin olduğu ve aşırı stres ya da yüksek steroid düzeyine bağlı hipokampal atrofiyi ve bilişsel işlev bozukluklarını önleyebileceği bildirilmiştir. Böylece DHEA tedavisini takiben depresyon skorlarındaki azalmaya DHEA-S'nin bilişsel işlevleri artırıcı etkisinin de katkı sağlıyor olabileceği ileri sürülmüştür (89).

Ayrıca elektrokonvülsif tedavinin (EKT) DHEA-S düzeyinde bir artışa yol açtığı bulunmuştur (90). Hatta belirgin derecede yüksek bazal plazma DHEA-S düzeyi bulunan depresyonlu hastaların EKT'ye dirençli oldukları da bildirilmiştir (91).

Seks steroidleri ve depresyon

Kadınlarda duygu durumu bozukluklarının yaşam boyu yaygınlığı erkeklerden yaklaşık 2 kat fazladır. Bu farklılığın altında yatan nedenlerden biri cinsiyet hormonlarıdır. Cinsiyet hormonları ve nörotransmitterler arasında karşılıklı bir etkileşim olduğu ve bu hormonların nörotransmitter sistemleri üzerinde düzenleyici

rol oynadığı vurgulanmıştır. Kadınlarda hormonal değişikliklerin nörotransmitter dengesini bozarak duygu durumu bozukluklarına yol açabileceği bildirilmiştir. Örneğin östrojen düzeyindeki azalma postnatal depresyon ve post-menopozal depresyonla ilişkilendirilmiştir. Östrojenin serotonin, noradrenalin ve asetilkoline agonist etkilerinin olduğu ve dopamin D₂ reseptörlerini düzenlediği bildirilmiştir (39). Depresyonlu perimenopozal kadınlarda östradiol antidepresan etki göstermiştir. Östrojenin beyinde 5-HT dönüşümünü (turnover) ve 5-HT reseptör konsantrasyonunu artırarak depresyon tedavisinde yararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir (92).

Depresyonda seks hormon düzeylerini araştıran çalışmalar oldukça çelişkili sonuçlar vermiştir. Menstrual siklus boyunca hormonlardaki değişimlerin duygu durumu değişimleriyle ilişkisini araştıran çalışma sonuçları da çelişkilidir. Duygu durumu bozuklukları ile düşük östrojen düzeylerinin ilişkili olabileceği ve depresyonu olan perimenopozal kadınların, depresyonu olmayanlara göre daha fazla östrojen defisiti gösterdikleri ileri sürülmüştür (93). Ancak diğer bazı çalışmalarda depresyonlu perimenopozal kadınlarda düşük östradiol seviyeleri gösterilememiştir (94). Ayrıca depresyonun şiddeti ve östradiol düzeyleri arasında da bir ilişki bulunamamıştır (95).

Düzelme dönemleri ile karşılaştırıldığında depresyon atağı sırasında testosteron seviyelerinin değişmediğini bildiren çalışmalar yanında (96), depresif atak sırasında testosteron düzeylerinde düşme eğilimi olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Depresyonun şiddeti ve testosteron düzeyi arasında tersine bir ilişki olduğu bulunmuştur. DST, kortizol ve testosteron düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, DST'ye cevapsızlık gösteren erkek depresyonlu hastalarda azalmış testosteron seviyeleri bildirilmiştir (97). Bazı çalışmalarda testosteron verilmesinin de dirençli depresyonda tedaviye cevap oranını artırdığı gösterilmiştir (98).

Depresyonlu kadın hastalarda adrenal androjen (testosteron gibi) düzeylerini araştıran çalışmalar oldukça azdır. Kadınlarda kandaki testosteron ve androstenedion'un %60-70'i adrenal bezlerden, %25-40'ı ise overlerden kaynaklanmaktadır. Major depresyonlu hiperkortizolemik kadınlarda testosteron, dihidrotestosteron ve androstenedion düzeylerinin arttığı bulunmuş ve bunun HPA eksen hiperaktivitesini yansıttığı bildirilmiştir (99). Overleri çıkarılmış kadınlarda düşük testosteron düzeylerinin depresyona neden olabileceği gibi, yüksek testosteron düzeylerinin de depresyona yol açabileceği vurgulanmıştır. Kadınlarda östrojen,

testosteron ve progesteron düzeyleri azaltıldığı zaman depresyonda önemli bir artış görülmüştür (100).

Geçmişte bazı araştırmacılar tarafından antidepresan olarak sunulan progesteron ise yalnız depresyona neden olmakla kalmaz aynı zamanda östrojenin yol açtığı reseptör ifadelerini de tersine çevirir. Progesteronlar beyin uyarılabilirliğini de azaltmaktadır. Ayrıca progesteron, östrojenin tersine monoamino oksidaz enziminin konsantrasyonunu artırarak 5-HT düzeylerini azaltmaktadır (39). Hormon replasman tedavilerine eklenen progesteronun sedasyon, irritabilite ve depresyona yol açtığı ve progesteron verilmesinin östrojenin tersine olumsuz duygu durumuna yol açtığı vurgulanmıştır (35).

Progesteron metabolitlerinden allopregnanolon hipotalamik GABA-A reseptörlerini uyararak CRH mRNA ifadesini, CRH salınımını, AVP'nin gen ifadesini ve plazma ACTH seviyelerini azaltır. Allopregnanolonun depresyonlu fare modellerinde antidepresan etki yaptığı bildirilmiştir (101). HPA sistemindeki bu etkilerine ek olarak allopregnanolonun antidepresan etkileri nörotransmitterler üzerindeki etkilerinden de kaynaklanıyor olabilir. Noradrenalin salınımı, noradrenerjik sinir sonlanımları üzerinde yerleşmiş olan GABA-A reseptörlerinin aktivasyonu uyarılır (102).

Allopregnanolonun aracılık ettiği bu antidepresan mekanizmaları araştıran çok az klinik çalışma vardır. Depresyonlu hastaların allopregnanolon ve pregnanolon serum ve BOS düzeylerinin önemli derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Bu seviyeler fluoksetin, fluvoksamin, (103,104) ve seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) olmayan antidepresanlarla (103,105) başarılı klinik tedavilerden sonra normale dönmüşlerdir. Fluoksetin, sertralin ve paroksetin gibi SSRI'ların, spesifik bir etkiyle 5 α dihidroprogesteronun için 3 α HSD enziminin aktivitesini indirgeme yönünde artırarak ratların beyinde allopregnanolon konsantrasyonunu artırdıkları bildirilmiştir (106). Sonuç olarak bu bulgular depresyonun oluşumunda ve antidepresanların etki mekanizmasını açıklamada nöroaktif steroidlerin de bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

DENEKLER VE YÖNTEM

I. DENEKLER

Bu çalışmaya 18-65 yaş arası, Ocak 2003-Ocak 2004 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nde yatarak tedavi gören, DSM-IV (107) teşhis kriterlerine göre major depresif bozukluk ya da bipolar I bozukluk depresif epizod tanısı alan kadın hastalar ve kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü olan sağlıklı kadınlar dahil edildi. Tanı, birbirinden bağımsız olarak bir kıdemli psikiyatri asistanı ve bir psikiyatri uzmanı tarafından konuldu.

Başlıca adrenal kaynaklı olan DHEA-S kısmen gonadal dokularda da yapılabildiğinden kadınlar ve erkekler arasındaki düzeyleri farklı olabilir. Dolayısıyla daha homojen gruplarda çalışmanın çelişkili sonuçları engelleyebileceği ve karışıklığı giderebileceği düşünülerek bu çalışmaya sadece kadınlar dahil edildi.

Hastaların özgeçmişlerinde organik beyin bozukluğu olması, alkol ve madde bağımlılığı, majör sistemik hastalık, kafa travması, son altı ay içinde EKT uygulanmış olması, çalışma sırasında östrojen replasman tedavisi kullanımı dışlama kriterleri olarak alındı. Fizik ve nörolojik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri,

tiroid fonksiyon testleri, EKG ve EEG incelemesinde patoloji tespit edilenler hasta grubuna dahil edilmedi.

Kriterlere uyan 43 hasta (yaş ort±SS: 40.70±13.41) çalışmaya alındı. Hastaların 32'si Majör Depresif Bozukluk, Reküran, 11'i Bipolar I Bozukluğu, En Son Epizod Depresif olarak değerlendirildi. Hasta grubunun yaş ortalaması, yıl olarak aldıkları eğitim sürelerinin ortalaması ve diğer sosyodemografik veriler tablo 1'de görülmektedir.

Kontrol grubu, daha önce veya şu anda herhangi bir psikiyatrik, nörolojik veya belirgin fiziksel hastalığı olmayan ve aile hikayesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan gönüllü kadınlardan oluşturuldu. Belirtilen kriterlere uyan 22 sağlıklı gönüllü kadın (yaş ort±SS: 41.73±9.01) kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunun sosyodemografik verileri ve hasta grubu ile karşılaştırması tablo 1'de görülmektedir.

Kontrol grubunun yaş, eğitim düzeyi ve sosyokültürel yönden hasta grubuyla benzeşmesine özen gösterildi.

Araştırma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunca onaylandı. Çalışma "Helsinki İnsan Hakları Sözleşmesine – 2001 versiyonu" ve "İyi Klinik Uygulamalar" prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Aranan şartlara uyan hastalara, planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak rızaları alındı.

II. YÖNTEM

Hastalar çalışmaya alınmadan önce varsa kullanmakta oldukları ilaçlar kesilerek iki haftalık ilaçtan arındırma süresi sonunda çalışmaya dahil edildiler. Hastalar, tedavi öncesi ve tedavi sonrasında klinik semptom şiddetini belirlemek için 17 başlıklı Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) (108) ve Klinik Anksiyete Skalası (KAS) (109) ile değerlendirildi (Ek 1-2). Tedavi öncesinde HDDÖ skoru 15 ve üzerinde olanlar çalışmaya dahil edildi.

Hastalara nöropsikolojik değerlendirme ve hormonal ölçümler için kan alma işleminden sonra uygun farmakoterapi ile tedaviye başlandı ve 6-10 hafta boyunca ilaç tedavisi uygulandı. Hastalar tedavi boyunca hastanede kaldılar ve antidepresan

tedavi dışında bir ilaç ya da başka bir terapi almadılar. Hastalardan 19'u venlafaksin, 12'si SSRI, 9'u trisiklik antidepresan (standart antidepresan dozlarda) ve 3'ü EKT ile tedavi edildi. Başlangıçtaki HDDÖ skorlarının %50 veya daha fazla azalması ilaca cevaplılık olarak değerlendirildi. Tedavi sonrası cevap veren hastaların bilişsel işlevlerini ve hormon düzeylerini değerlendirmek için aynı işlemler tekrarlandı.

Çalışma sonunda tedaviye olumlu cevap vermeyen 3 hasta tedavi sonrası hormonal ve bilişsel işlevler açısından değerlendirmeye alınmadı. Hastalardan 6'sı ise çalışmanın devam ettiği sırada kendi istekleri ile çalışmadan ayrıldılar. Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen 43 hastadan 34'ünün tedavi sonrası hormonal değerlendirmesi yapılabildi. Hasta grubunda 9 kişi okuryazar olmadıklarından bilişsel fonksiyonlar açısından değerlendirmeye alınmadı. Sonuçta tedavi öncesi 34 hastanın bilişsel fonksiyon test sonuçları değerlendirmeye alınabildi. Tedavi sonrası ise kayıplar nedeniyle 27 hasta bilişsel fonksiyon testleri açısından değerlendirilebildi.

Hormonal ölçümler için kan örnekleri alınmadan önce bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi için nöropsikolojik testler uygulandı. Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST), Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) Sayı Menzili Alt Testi (Digit Span Subtest, SMT) ve Stroop Testi kullanıldı. Testlerin hasta ve kontrol grubuna mümkün olduğunca eş koşullarda uygulanmasına özen gösterildi. Sessiz bir odada ve aynı zaman diliminde (09.00-11.00 arasında) deneklerin bilişsel işlevleri değerlendirildi. Hasta grubunda bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki kez, kontrol grubunda ise bir kez yapıldı.

Hasta ve kontrol grubunda 1. gün bilişsel fonksiyon testleri uygulandıktan sonra 2. gün bazal hormonal değerler (kortizol, DHEA-S) ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) için sabah saat 08.00'de ön kola yerleştirilen bir venöz kateter vasıtası ile kan örnekleri alındı. Aynı gün deneklere saat 23.00'de 1mg deksametazon verilerek, ertesi gün (3. gün) saat 08.00, 16.00 ve 23.00'de kortizol ve DHEA-S cevaplarını araştırmak üzere kan örnekleri alındı. Alınan kanlar serumları ayrıldıktan sonra -70 °C'de saklandı. Toplanan bu serum örneklerinden dondurma süresi iki ayı geçmemek üzere hormonal ölçümler yapıldı.

Deksametazon sonrası serum kortizol düzeyleri 5 µg/dl'ye eşit veya daha fazla olanlarda DST anormal veya pozitif olarak değerlendirildi (67). Ayrıca hormon cevaplarındaki değişim düzeyi ve tedavi ile hormon düzeyindeki değişim Δ değerleri ile hesaplandı:

1. DST'ye hormonların cevabını değerlendirmek için deksametazon sonrası kortizol ve DHEA-S cevabındaki maksimum değişim (Δ değerleri) hesaplandı.

Δ Kortizol : (bazal kortizol değeri) – (DST sonrası en küçük kortizol değeri)

Δ DHEA-S : (bazal DHEA-S değeri) – (DST sonrası en küçük DHEA-S değeri)

2. Tedavi öncesinden sonrasına Δ değerlerindeki değişim düzeyi ise $\Delta\Delta$ değerleri hesaplanarak yapıldı.

$\Delta\Delta$ Kortizol : (Δ kortizol tedavi sonrası) – (Δ kortizol tedavi öncesi)

$\Delta\Delta$ DHEA-S : (Δ DHEA-S tedavi sonrası) – (Δ DHEA-S tedavi öncesi)

3. Bazal hormon değerlerinin tedavi ile değişim düzeyi ise Δ^2 değeri hesaplanarak yapıldı.

Δ^2 Kortizol : (tedavi sonrası bazal kortizol) – (tedavi öncesi bazal kortizol)

Δ^2 DHEA-S: (tedavi sonrası bazal DHEA-S) – (tedavi öncesi bazal DHEA-S)

ÇALIŞMADA KULLANILAN NÖROPSİKOLOJİK TESTLER

1. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)

SBST, anlık bellek, dikkat, bilginin kazanılması (acquisition), saklama (retention), hatırlama (recall) ve tanıma süreçleri hakkında bilgi verir. Bir kelime listesi öğrenme testi olan Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi'nin Türkçe'ye uyarlanmış şeklidir (110). Geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Öktem tarafından yapılmış, nörolojik rahatsızlığı olan hastalıklarda ve depresyon hastalarında bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi amacı ile kullanılmıştır (111,112). Bu testte birbiri ile ilişkisiz 15 kelimedenden oluşan bir kelime listesi deneğe ardı ardına 10 kez okunur ve her defasında bu kelimelerden hangileri aklında kalmışsa söylemesi istenir. Eğer denek 10. denemeye gelmeden

önce 15 kelimenin tamamını söyleyebilmişse, bundan sonraki denemelerin tamamını bilmiş kabul edilerek, öğrenme deneyine orada son verilir. Denekten 40 dakika sonra bu kelimeleri (kelime listesi kendisine tekrar okunmaz) hatırladığı kadarıyla tekrar söylemesi istenir ve bu ‘Geciktirilmiş Kendiliğinden Hatırlama’ denemesi olarak değerlendirilir. Bu denemede 15 kelimenin tamamını hatırlayamadıysa, tanıyarak hatırlama denemesine geçilir. Tanıyarak hatırlama denemesinde deneğin eline testin 15 kelimesinin, sessel ve anlamsal olarak benzerlerinin de bulunduğu karıştırılarak oluşturulmuş bir liste verilir. Denekten biraz önce hatırlayamadığı kelimeleri bu listeden bulup işaretlemesi istenir. Kendiliğinden hatırladığı ve tanıdığı kelimelerin toplamı, o deneğin toplam hatırlama skorunu oluşturur.

Bu testte kullanılan kelime listesinin A, B ve C olmak üzere üç ayrı formu bulunmaktadır ve üç listedeki kelimeler birbirinden farklıdır. Biz depresyon hastalarını tedavi öncesi A listesi (Ek 3), tedavi sonrasında ise B listesini (Ek 4) kullanarak değerlendirdik. Kontrol gruplarında ise A listesini kullandık.

2. WAIS-R Sayı Menzili Alt Testi (SMT)

WAIS-R Sayı Menzili Alt Testi'nin (113) başlıca bellek ve dikkati sürdürme işlevleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ek 5). Ancak sayı menzili alt testinin dikkat kapasitesini mi yoksa kısa süreli bellek kapasitesini mi ölçtüğü açık değildir. SMT ileri alt testi daha çok anlık bellek ve dikkat, SMT geri alt testi ise mental kontrol ve çalışan belleği değerlendirmek için kullanılmaktadır.

Sayı menzili alt testi ‘ileri doğru sayı menzili’ ve ‘geriye doğru sayı menzili’ olmak üzere iki bölümden oluşur. Bu iki bölüm ayrı ayrı uygulanır. Her iki bölümde de sayılar birer birer artmaktadır. İleri doğru sayı menzili üç rakamlı itemle başlayıp yedinci itemde dokuz, geriye doğru sayı menziline ise iki rakamla başlayıp yedinci itemde sekize ulaşır. Her bölümdeki her bir item iki denemeden (aynı sayıda, fakat farklı rakamların olduğu sayı dizileri) oluşur.

İleri doğru sayı menziline, sayılar saniyede bir sayı şekilde okunur ve denekten aynı sıra ile sayıları doğru bir şekilde tekrar etmesi istenir. Her doğru denemeden sonra bir sonraki sayı dizisine geçilir. Denek üst üste iki denemede başarısız olursa testin bu aşamasına son verilir.

Geriye doğru sayı menziline ise, sayılar yine sıra ile ve gittikçe artan sayıda okunur. Denekten bu defa bizim söylediğimiz sıralı sayıları tersten başlayarak (en son söylediğimiz sayıyı en başta söyleyerek) ve doğru sıra ile sayması istenir. Üst üste iki denemede başarısız olduğunda bu aşamaya da son verilir.

Her iki bölümün puanlaması aynıdır. Her bir item'in iki denemesinde de başarılı olmuşsa 2 puan, bir denemesinde başarılı olmuşsa 1 puan, iki denemede de başarısız olmuşsa 0 puan verilir. Daha sonra her bölümden aldığı puanlar ayrı ayrı toplanır, ardından her iki bölümün puanları toplanarak tüm test için toplam puan hesaplanır. Her bir bölümde alacağı en yüksek puan 14, tüm test için alacağı en yüksek puan ise 28'dir.

3. Stroop Testi

Stroop Testi (114) başlıca beynin frontal bölgesinin faaliyetini yansıtan ve interferans oluşumunu değerlendiren bir nöropsikolojik testtir (Ek 6). Stroop etkisi bir kelimenin yazılımda kullanılmış olan rengin söylenmesi istendiğinde elde edilir. Ancak bu kelimenin kendisinin de bir rengi ifade etmesi gerekmektedir. Örneğin 'YEŞİL' kelimesi mavi renkte yazılmışsa yani kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk aynı değilse, çelişkiden dolayı o rengi söyleme zamanı, renk ve kelimenin aynı olduğu duruma göre uzar. Stroop bozucu etkisi (Stroop interference effect), işte bu gecikmeyle ilgilidir. Etki, rengi söylemeye odaklanan bireyde, aynı zamanda renk ismini okuma eğiliminin bulunmasından kaynaklanır (115).

Stroop Testi'nin dört bölümü vardır; siyah yazılmış renk adlarını okuma, renkli karelerin rengini söyleme, kelimeyle aynı olmayan renkte yazılmış renk adlarını okuma ve renkli yazılmış kelimeyi okumayıp rengini söyleme. Testin çeşitli versiyonlarında, kullanılan renkler, item sayısı, bölümleri, uygulama sırası ve puanlama bakımından farklılıklar vardır.

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Nöropsikoloji Laboratuvarında uygulanan versiyon kullanılmıştır. Bu versiyonda kırmızı, yeşil ve mavi olmak üzere üç renk vardır. Her biri 10'ar item içeren altı satırda toplam item sayısı 60'tır. Test materyalinin üç bölümü vardır; ilk bölümde, hiçbir renk adı kendi rengi ile yazılmama koşulu ile farklı renklerle yazılmış renk isimleri (örneğin 'KIRMIZI'

kelimesi mavi ya da yeşil renkte yazılmıştır), ikinci bölümde bahsedilen 3 renkte 60 adet küçük renkli dörtgen ve üçüncü bölümde siyah renkte yazılmış renk isimleri vardır. Bizim çalışmamızda üçüncü bölüm okutulmamıştır.

Uygulama üç aşamalıdır. İlk olarak denekten dörtgenlerin rengini olabildiğince hızlı ve doğru olarak söylemesi istenir. İkinci aşamada deneğin renk isimlerini yine olabildiğince hızlı ve doğru olarak okuması söylenir. Üçüncü aşama ise aynı kelimelerin okumadan renklerini söylemeye dayalı 'bozucu etki' oluşumunu değerlendirme aşamasıdır. Her üç bölümde harcanan süre, yanlışlar ve kendiliğinden düzeltmeler kaydedilir.

Değerlendirmede üçüncü bölümde kaydedilen süreden ikinci bölümdeki okuma süresi çıkartılır. Bu sürenin fazla olması ve üçüncü bölümdeki hata ve kendiliğinden düzeltmelerin fazla olması, dikkatin kolay çelinebilir ve uygun olmayan/anlık cevap eğilimlerini bastırmada bir güçlük olduğunu gösterir.

Nöropsikolojik testlerden alınan sonuçların tedavi öncesinden tedavi sonrasına değişim düzeyini değerlendirmek için de Δ^2 değerleri hesaplandı.

Örnek: Δ^2 Sayı Menzili İleri : (tedavi sonrası sayı menzili ileri değeri) – (tedavi öncesi sayı menzili ileri değeri) formülü ile hesaplanmıştır.

İSTATİSTİKİ ANALİZ

Elde edilen bütün verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, beden kitle indeksi (BKİ), eğitim süresi gibi demografik özellikler açısından fark olup olmadığı bağımsız örnekler t-testi ile araştırıldı.

Hasta ve kontrol grubunun bazal kortizol, bazal DHEA-S ve SHBG değerleri arasındaki farkı araştırmak için iki yönlü ANCOVA testi uygulandı. Bu değerler üzerine menopoz, BKİ ve yaşın etkisini görmek ve bu etkenlerden bağımsız kılmak için, hasta-kontrol ve menopoz durumu denekler arası faktörler olarak, yaş ve BKİ ise kovariate olarak alındı.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası hormonal değerleri arasında fark olup olmadığını araştırmak için eşleştirilmiş t-testi kullanıldı. Ayrıca hastalarda Δ karşılaştırmaları dışında hormonların deksametazon cevabını bir bütün olarak değerlendirmek amacıyla, kan alma zamanı (bazal, deksametazon verildikten sonraki gün 8, 16, 24'üncü saatler) ve tedavi (tedaviden önce ve tedaviden sonra) denekler için faktörler olarak, yaş ve BKİ kovariate olarak alınarak tekrarlayan ölçümler ANCOVA testi kullanıldı. Greenhouse-Geisser düzeltmesi yapıldıktan sonra sonuçlar değerlendirildi.

Hasta ve kontrollerin kortizol/DHEA-S oranı, Δ değerleri gibi hesaplanmış veriler ve nöropsikolojik testlerden elde edilen değerler karşılaştırılırken, bunların hesaplanmış değerler olması nedeniyle nonparametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Δ ve bilişsel fonksiyon test sonuçlarının karşılaştırması da aynı nedenlerle nonparametrik Wilcoxon testi ile yapıldı. Bilişsel fonksiyon testleri karşılaştırılırken eğitim ve yaşın etkisini ortadan kaldırmak için bunlar kovariate olarak alınarak ANCOVA testi kullanıldı.

DST pozitifliğinin hasta ve kontrol grupları arasında ve hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemdeki farkı ki-kare (χ^2) testi kullanılarak değerlendirildi. Hasta ve kontroller arasındaki sigara içme oranları ve menopoza oranlarını karşılaştırırken de χ^2 testi kullanıldı.

Hastalar DST'ye cevaba göre + ve - şeklinde ikiye ayrıldıktan sonra tüm değerlerin bu iki grup arasında farklı olup olmadığı bağımsız guruplar t-testi kullanılarak araştırıldı.

Depresyonlu hastalarda kullanılan tedaviye göre dört guruba (Venlafaksin:1, SSRI:2, Trisiklik:3, EKT:4) ayrıldıktan sonra tedavinin Δ değerleri üzerine etkisi Kruskal-Wallis varyans analizi testiyle araştırıldı.

Hastaların demografik verileri, hormonal değerleri ve nöropsikolojik testlerden elde edilen skorlar arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pearson korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

I. Grupların sosyodemografik özellikleri

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, eğitim süresi ve BKİ gibi sosyodemografik veriler açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

Demografik veriler	Hasta grubu (n=43) Ort ± SS	Kontrol grubu (n=22) Ort ± SS	Karşılaştırma	
Yaş	40.70±13.41	41.73±9.01	t=0.37	p>0.05
Eğitim süresi (yıl)	6.28±4.09	6.91±3.66	t=0.63	p>0.05
BKİ	27.23±5.32	27.06±3.69	t=0.15	p>0.05
Menopoz (%)	30.2	18.2	$\chi^2=1.09$	p>0.05
Sigara (%)	39.5	30.1	$\chi^2=0.37$	p>0.05
Hastalık süresi (ay)	78.91±98.85	-----		

n: Denek sayısı

Hasta grubunun %39.5'i, kontrol grubunun ise %30.1'i sigara içiyordu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($\chi^2=0.37$, $p>0.05$). Hastaların %30.2'i, kontrollerin %18.2'i menopozdaydı ve menopoz açısından da aralarında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($\chi^2=1.09$, $p>0.05$) (Tablo 1).

DST'e cevap açısından bakıldığında, tedaviden önce 43 hastadan 19'unda (%44.2) pozitif cevap varken yani kortizol yeterince baskılanmazken, kontrol grubunda 22 kişiden 1'inde (%4.5) DST pozitifliği. Hasta ve kontroller arasındaki DST cevap oranları istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2=10.74$, $p<0.001$). Tedavi sonrası ise değerlendirilebilen 34 hastadan 1'inde (%2.3) pozitif cevap vardı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası DST cevabındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2=18.00$, $p<0.001$).

Hastaların tedavi öncesi HDDÖ skoru 30.37 ± 4.27 ve KAS skoru 11.30 ± 3.95 idi. Hastaların tedavi sonrası HDDÖ skoru 9.28 ± 3.33 ve KAS skoru 5.00 ± 2.38 idi. HDDÖ skorlarının %50 veya daha fazla azalması tedaviye cevap olarak kabul edildi. Başlangıca göre hastalarda tedavi sonrası belirgin iyileşme gözlemlendi. Ancak 43 hastadan 3'ünde tedavi sonrası HDDÖ skorlarında beklenen düşme olmadı ve bu hastalar tedaviye cevapsız olarak değerlendirildi.

II. Tedavi öncesi hasta ve kontrol grubu hormonal değerlerinin karşılaştırması

Yapılan iki yönlü ANCOVA testi sonucunda, bazal DHEA-S hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti ($F=3.22$, $df=1,65$, $p<0.05$) (Tablo 2). Menopozda olan ve olmayanlar arasında fark yoktu ve menopozun bazal DHEA-S düzeyine etkisinin olmadığı görüldü ($F=0.25$, $df=1,65$, $p>0.05$). Yaşın bazal DHEA-S düzeylerine etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı ($F=7.89$, $df=1,65$, $p<0.05$) ve yaş arttıkça bazal DHEA-S düzeyi düşüyordu. BKİ'nin ise bazal DHEA-S düzeyine etkisi yoktu ($F=0.24$, $df=1,65$, $p>0.05$).

ANCOVA sonucunda Δ DHEA-S hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($F=4.73$, $df=1,65$, $p<0.05$), yani hastalarda DHEA-S deksametazonla daha fazla baskılanmaktaydı (Tablo 2). Menopozun ise Δ DHEA-S düzeyleri üzerine etkisi yoktu ($F=0.22$, $df=1,65$, $p>0.05$). Yaşın Δ DHEA-S değeri üzerine etkisi anlamlıydı ($F=5.61$, $df=1,65$, $p<0.05$) ve yaş arttıkça Δ DHEA-S azalıyordu. Δ DHEA-S değerine BKİ'nin etkisi yoktu ($F=0.02$, $df=1,65$, $p>0.05$).

Diğer hormonal değerler ve SHBG açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 2).

Tablo 2. Tedavi öncesi hasta ve kontrol grubu hormonal değerleri

	Hasta grubu n=43 Ort ± SS	Kontrol grubu n=22 Ort ± SS	Karşılaştırma	
Bazal kortizol	15.51±5.59	17.13±6.11	F=1.55	p>0.05
Bazal DHEA-S	2864.65±2246.97	2018.50±1135.51	F=3.22	p<0.05
SHBG	335.67±127.95	306.64±102.31	F=1.38	p>0.05
Kortizol/DHEA-S	0.014±0.021	0.012±0.081	F=0.26	p>0.05
Δ Kortizol	12.98±5.31	14.60±5.60	F=1.95	p>0.05
Δ DHEA-S	1632.70±1706.96	834.64±792.31	F=4.73	p<0.05

n: Denek sayısı

III. Hastaların tedavi sonrası ve kontrol grubu hormonal değerlerinin karşılaştırması

Yaş ve BKİ'yi kovariete olarak alıp iki yönlü ANCOVA testiyle karşılaştırdığımızda, tedavi sonrası hasta grubu ve kontrol grubu arasında hiçbir hormonal değer açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 3).

Tablo 3. Tedavi sonrasındaki hastalar ve kontrol grubunun hormonal değerleri

	Hasta grubu (tedavi sonrası) n=34 Ort ± SS	Kontrol grubu n=22 Ort ± SS	Karşılaştırma	
Bazal kortizol	15.55±5.60	17.13±6.11	F=0.61	p>0.05
Bazal DHEA-S	2403.79±2702.62	2018.50±1135.51	F=0.53	p>0.05
SHBG	317.23±112.05	306.64±102.31	F=0.28	p>0.05
Kortizol/DHEA-S	0.015±0.016	0.012±0.081	F=1.50	p>0.05
Δ Kortizol	12.25±7.98	14.60±5.60	F=0.78	p>0.05
Δ DHEA-S	1010.85±1874.83	834.64±792.31	F=0.34	p>0.05

n: Denek sayısı

IV. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası hormonal değerlerinin karşılaştırması

Eşleştirilmiş t testi sonucu hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası bazal hormon değerlerinden hiçbirinde anlamlı fark yoktu. Hastalardaki Δ değerleri ve Kortizol/DHEA-S oranı Wilcoxon testi ile karşılaştırıldığında da tedavi öncesi ve sonrası arasında yine anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların tedaviden önce ve tedaviden sonraki hormon değerleri

	Tedavi öncesi n=43 Ort \pm SS	Tedavi sonrası n=34 Ort \pm SS	Karşılaştırma	
Bazal Kortizol	15.51 \pm 5.59	15.55 \pm 5.60	t=0.60	p>0.05
Bazal DHEA-S	2864.65 \pm 2246.97	2403.79 \pm 2702.62	t=0.11	p>0.05
SHBG	335.67 \pm 127.95	317.23 \pm 112.05	t=1.58	p>0.05
Kortizol/DHEA-S	0.014 \pm 0.021	0.015 \pm 0.016	Z=-1.48	p>0.05
Δ Kortizol	12.98 \pm 5.31	12.25 \pm 7.98	Z=-0.37	p>0.05
Δ DHEA-S	1632.70 \pm 1706.96	1010.85 \pm 1874.83	Z=-1.93	p>0.05

n=denek sayısı

Hastalar DST pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldıktan sonra bu iki grup arasında hormonal değerler açısından fark olup olmadığına bakıldı. Bazal kortizol DST pozitif olanlarda anlamlı derecede daha yüksekti (t=2.79, p<0.05).

Hormonların $\Delta\Delta$ değerleri ve Δ^2 değerlerinden hiçbirisi DST grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. Yani hastalarda DST'nin pozitif ya da negatif olması hormonların deksametazonla baskılanma düzeyini ya da bazal hormon düzeylerinin tedavi öncesinden tedavi sonrasına değişim düzeyini etkilemiyordu.

Hastalar bipolar I bozukluk depresif epizod ve major depresif bozukluk olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında bazal hormonal değerler ve hormonların Δ^2 değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark yoktu. Yani depresyonun tipi bazal hormonal değerleri ve tedaviyle bu hormonlardaki değişim miktarını etkilemiyordu.

Aldıkları tedaviye göre hastalar dört gruba ayrıldı (Venlafaksin=1,SSRI=2, Trisiklik=3 ve EKT=4). Tedavi öncesi bazal hormon düzeylerinin tedavi

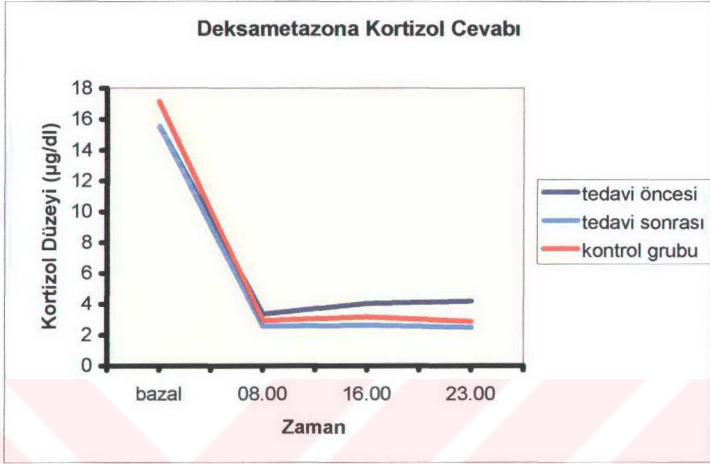
sonucundaki değişim miktarını gösteren Δ^2 değerlerinde ilaç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Yani tedavi sonucu bazal hormon düzeylerindeki değişim miktarına ilaç gruplarından hiçbirinin etkisi diğerlerinden farklı değildi. Deksametazonla baskılanma derecesinin tedaviyle değişim miktarını gösteren $\Delta\Delta$ değerleri de tedavi grupları arasında farklı değildi.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası DST'ye kortizol ve DHEA-S cevapları tekrarlayan ölçümler varyans analizi ile karşılaştırıldı. Greenhouse-Geisser düzeltilmesi yapıldıktan sonra deksametazona kortizol cevabının, hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede değiştii görüldü ($F=11.60$, $p<0.001$) (Şekil 3). Yani deksametazon verildikten sonra kortizol anlamlı derecede baskılanıyordu. Kortizoldeki bu baskılanma yaş ve BKİ'den bağımsızdı (sırası ile: $F=0.07$, $p>0.05$; $F=2.55$, $p>0.05$). Tedavinin etkisi BKİ ve yaştan bağımsız bir şekilde istatistiksel olarak anlamlıydı ($F=3.96$, $p<0.05$). Yani tedavi hastalardaki kortizol cevabını değiştirmekteydi. Hasta grubunda tedaviden önce deksametazon kortizolü daha az baskılarken, tedaviden sonra kortizoldeki baskılanma derecesi artmış ve kontrollerinkine yakın hale gelmişti (Şekil 3).

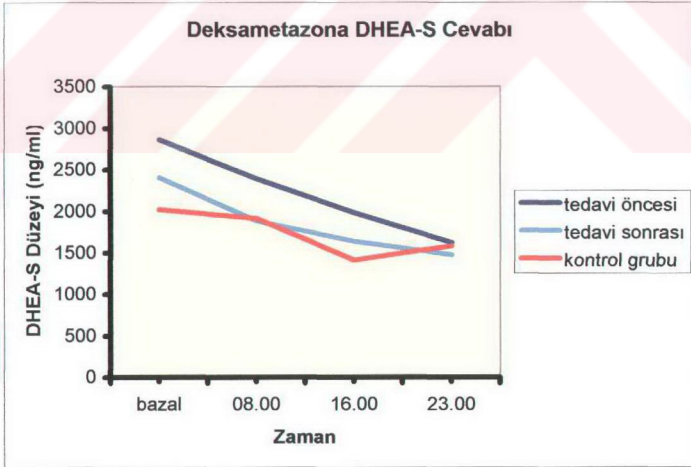
Hasta grubunda deksametazona DHEA-S cevabı ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($F=1.18$, $p>0.05$) (Şekil 4). Yani hastalarda deksametazon verildikten sonra DHEA-S bir miktar baskılanmakla birlikte bu baskılanma anlamlı çıkmamıştı.

Tedaviden sonra da hastalardaki deksametazona DHEA-S cevabı değişmiyordu (Şekil 4).

Kontrol grubunda DST'ye kortizol ve DHEA-S cevapları tekrarlayan ölçümler varyans analizi ile karşılaştırıldığında, deksametazona kortizol cevabı istatistiksel olarak anlamlıydı ($F=14.83$, $p<0.001$). Kortizol cevabına yaşın bir etkisi yoktu ancak BKİ'nin etkisi anlamlı bulundu ($F=5.42$, $p<0.05$). Deksametazona DHEA-S cevabı kontrol grubunda da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($F=0.96$, $p>0.05$).



Şekil 3. Deksametazona kortizol cevaplarının gruplar arasında karşılaştırması



Şekil 4. Deksametazona DHEA-S cevaplarının gruplar arasında karşılaştırması

V. Hastaların ve kontrol grubunun nöropsikolojik test sonuçlarının karşılaştırması

Kontrollerle karşılaştırıldığında hastalar tedavi öncesi SBST ve SMT tüm alt testlerinden anlamlı derecede daha kötü puanlar almışlardı. Stroop Testinin alt parametrelerinden de hastalar daha kötü puanlar almalarına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 5).

Tablo 5. Tedavi öncesi hasta ve kontrol grubunun nöropsikolojik test sonuçları

Nöropsikolojik Testler	Hasta grubu n=34 Ort ± SS	Kontrol grubu n=22 Ort ± SS	Karşılaştırma	
SBST				
1. Deneme	5.43±2.21	6.76±1.76	F=7.58	p<0.05
Toplam Öğrenme	114.80±19.04	128.62±9.74	F=16.12	p<0.001
Geç Toplam Hatırlama	14.66±0.91	15.00±0.00	F=3.86	p<0.05
SMT				
İleri Sayı Menzili	6.09±1.57	7.29±1.19	F=13.43	p=0.001
Geri Sayı Menzili	4.75±1.46	6.62±1.07	F=31.35	p<0.001
Stroop				
Süre Farkı	70.73±39.28	58.40±20.18	F=2.24	p>0.05
Sonradan Düzeltme Sayısı	4.83±2.63	4.20±2.31	F=0.91	p>0.05
Yanlış Sayısı	2.40±3.11	1.95±1.73	F=0.64	p>0.05

n: Denek sayısı

Yaş ve eğitim süresi kovariete olarak alınarak bilişsel fonksiyon test sonuçları ANCOVA testiyle karşılaştırıldı. Tedaviden önce hastalar kontrol grubuna göre SBST'nin her üç alt testinden de anlamlı derecede daha kötü puan almışlardı (sırası ile: F=7.58, df=1,56, p<0.05; F=16.12, df=1,56, p<0.001; F=3.86, df=1,56, p<0.05). Kovariete olarak alınan yaş 1. Deneme skorlarını etkilemezken (F=2.86, df=1,56, p>0.05), Toplam Öğrenme puanı ve Geç Toplam Hatırlama puanlarını anlamlı derecede etkiliyordu (sırası ile: F=5.80, df=1,56; p<0.05; F=5.50, df=1,56, p<0.05). Eğitim süresi ise 1. Deneme ve Toplam Öğrenme puanı değerlerini etkilerken (sırası ile: F=9.57, df=1,56, p<0.05; F=15.05, df=1,56, p<0.001) Geç Toplam Hatırlama değerlerini etkilemiyordu (F=0.09, df=1,56, p>0.05).

Hastaların SMT ileri ve geri puanları da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kötüydü (sırası ile: $F=13.43$, $df=1,56$, $p=0.001$; $F=31.35$, $df=1,56$, $p<0.001$). Eğitim süresi SMT ileri değeri üzerine anlamlı derecede etkiliyken ($F=10.27$, $df=1,56$, $p<0.05$), SMT geri değerlerini etkilemiyordu ($F=3.28$, $df=1,56$, $p>0.05$). Yaş ise her iki değer üzerine de etkili değildi (sırası ile: $F=1.80$, $df=1,56$; $p>0.05$; $F=1.98$, $df=1,56$, $p>0.05$).

Stroop Testi değerleri ise ANCOVA testi sonucu hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı derecede farklı değildi.

VI. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası nöropsikolojik test sonuçlarının karşılaştırması

Hastalarda SBST ve SMT'nin tüm alt testlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri arasında anlamlı derecede fark vardı. Tedavi sonrası hastalar SBST ve SMT'nin alt testlerinden tedavi öncesine göre daha iyi puan almışlardı. Stroop Testi süre farkı da tedavi sonrası bazal değerlere göre anlamlı derecede daha düşüktü (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası nöropsikolojik test sonuçları

Nöropsikolojik Testler	Tedavi öncesi n=35 Ort ± SS	Tedavi sonrası n=27 Ort ± SS	Karşılaştırma
SBST			
1. Deneme	5.43±2.21	6.70±1.84	Z=-2.86 p<0.05
Toplam Öğrenme	114.80±19.04	124.70±17.18	Z=-3.37 p=0.001
Geç Toplam Hatırlama	14.66±0.91	15.00±0.00	Z=-2.03 p<0.05
SMT			
İleri Sayı Menzili	6.09±1.57	7.23±1.56	Z=-3.23 p=0.001
Geri Sayı Menzili	4.75±1.46	6.31±1.41	Z=-4.07 p<0.001
Stroop			
Süre Farkı	70.73±39.28	59.48±26.77	Z=-3.63 p<0.001
Sonradan Düzeltme Sayısı	4.83±2.63	4.26±1.81	Z=-0.95 p>0.05
Yanlış Sayısı	2.40±3.11	2.17±2.06	Z=-0.12 p>0.05

n: Denek sayısı

Hastalar tedavi öncesi DST sonucuna göre pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldıktan sonra bu iki grup arasında hiçbir nöropsikolojik test puanı açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Hastaların tedavi öncesi nöropsikolojik testlerden aldıkları puanların tedavi sonrasındaki değişim düzeyini gösteren Δ^2 değerlerinin iki grup arasında farklı olup olmadığına bakıldığında ise; SBST 1. Deneme ve Toplam Öğrenme Δ^2 değerleri DST pozitif olan grupta DST negatif olan gruba göre daha büyüktü (sırası ile: $t=2.40$, $p<0.05$; $t=2.43$, $p<0.05$).

Hastalar bipolar I bozukluk depresif epizod ve major depresif bozukluk olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında nöropsikolojik test puanları ve bunların tedaviyle değişim düzeyi (Δ^2 değerleri) karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark yoktu. Yani depresyonun tipinin bilişsel işlevlere ve tedaviyle bilişsel işlevlerdeki değişim miktarına etkisi yoktu.

Hastaların nöropsikolojik testlerden aldıkları puanların Δ^2 değerleri üzerine ilaç gruplarının etkisi karşılaştırıldığında ilaç grupları arasında Δ^2 değerlerini etkileme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

VII. Hastaların tedavi sonrası ve kontrol grubu nöropsikolojik test sonuçlarının karşılaştırması

Hastaların tedavi sonrası nöropsikolojik testlerden aldıkları puanlardan hiçbiri kontrol grubunun değerlerinden farklı değildi. Yaş ve eğitim düzeyi kovariete olarak alındıktan sonra yapılan ANCOVA testi sonucu bu iki grup arasında hiçbir nöropsikolojik değeri farklı çıkmadı.

Hasta grubunda korelasyon incelemeleri

Hasta grubunda DHEA-S düzeyleri yaşla negatif yönde ilişkiliydi ($r=-0.65$, $p<0.001$), yani yaş arttıkça DHEA-S düzeyi azalıyordu. Bazal kortizol düzeylerinde ise yaşla birlikte bir azalma yoktu. Yaş arttıkça kortizol değişmezken DHEA-S'ın azalması sonucu olarak kortizol/DHEA-S oranında bir artış umulabilirdi. Ancak tedavi öncesi kortizol/DHEA-S oranı ve yaş arasında böylesi bir korelasyon bulunamadı. Tedavi sonrasında DHEA-S yaşla azalıyordu ($r=-0.38$, $p<0.05$) ve kortizol/DHEA-S oranı yaşla pozitif olarak ilişkiliydi ($r=0.59$, $p<0.001$).

Tedavi öncesi deksametazon verildikten sonra DHEA-S düzeylerindeki en yüksek baskılanmayı gösteren Δ DHEA-S yaşla negatif yönde ilişkiliydi ($r=-0.51$, $p<0.001$). Bu da deksametazon sonrası DHEA-S'daki baskılanmanın yaşla azaldığını gösteriyordu.

Hastalık süresi arttıkça tedavi öncesi bazal DHEA-S düzeyi düşüyordu ($r=-0.34$, $p<0.05$).

Tedavi öncesindeki bazal DHEA-S düzeyi ile tedavi öncesi ve sonrası arasındaki HDDÖ farkı negatif yönde ilişkiliydi ($r=-0.37$, $p<0.05$). Yani bazal DHEA-S düzeyleri ne kadar fazlaysa tedaviye direnç o kadar çok oluyordu. Yine tedavi öncesindeki Δ DHEA-S değeri ile tedavi sonucu HDDÖ skorundaki değişim düzeyi negatif yönde ilişkiliydi ($r=-0.37$, $p<0.05$). Yani deksametazon DHEA-S düzeyini ne kadar çok baskılıyorsa hastalardaki klinik düzelme o kadar az oluyordu.

SBST 1. Deneme, Toplam Öğrenme puanı, Geç Toplam Hatırlama, SMT ileri ve geri puanları yaşla negatif yönde ilişkiliydi (sırası ile: $r=-0.46$, $p<0.05$; $r=-0.60$, $p<0.001$; $r=-0.37$, $p<0.05$; $r=-0.55$, $p=0.001$; $r=-0.39$, $p<0.05$). Ancak Stroop testi değerleri yaşla korelasyon göstermiyordu.

Eğitim süresi de SBST 1. Deneme, Toplam Öğrenme puanı, SMT ileri ve geri puanları ile pozitif yönde bir ilişkiye sahipti (sırası ile: $r=0.50$, $p<0.05$; $r=0.68$, $p<0.001$; $r=0.63$, $p<0.001$; $r=0.51$, $p<0.05$).

Tedavi öncesi HDDÖ skoru Stroop testindeki süre farkıyla pozitif yönde ilişkiliydi ($r=0.39$, $p<0.05$). Yani depresyonun şiddeti arttıkça bozucu etkiye karşı koyabilme yetisi azalıyor ve daha uzun sürede test tamamlanabiliyordu.

Bazal kortizol ile SMT ileri ve geri puanları arasında pozitif yönde bir ilişki vardı ($r=0.38$, $p<0.05$; $r=0.49$, $p<0.05$).

Tedavi öncesi bazal DHEA-S ise SBST 1. Deneme, Toplam Öğrenme puanı, SMT ileri puanları ile pozitif ilişkiliydi (sırası ile: $r=0.38$, $p<0.05$; $r=0.39$, $p<0.05$; $r=0.45$, $p<0.05$).

Bulguların Özeti

1. Hasta grubunda tedavi öncesinde deksametazona kortizolün kör cevap oranı (DST pozitifliği) kontrollerden anlamlı derecede daha yüksekti. Tedaviden sonra bu yüksek DST pozitifliği normal düzeylere geriledi.
2. Hasta grubunda tedavi öncesi bazal DHEA-S düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti. Tedavi sonrası ise hastalarda bazal DHEA-S düzeyi belirgin derecede azalarak kontrol grubu ile anlamlı fark göstermeyecek düzeylere düşmüştü.
3. Tedaviden önce hastalardaki Δ DHEA-S düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti. Başka bir ifade ile, deksametazon verildikten sonra DHEA-S düzeyleri tedavi öncesi hasta grubunda kontrol grubundan daha fazla baskılanmaktaydı. Tedavi sonrası hasta grubunun Δ DHEA-S düzeyi kontrol grubundan farklı değildi.
4. Yaş bazal DHEA-S ve Δ DHEA-S düzeylerini etkileyen başlıca faktördü. Yaş arttıkça bazal DHEA-S ve Δ DHEA-S düzeyleri azalıyordu.
5. Tedavi öncesi hasta grubu tedavi sonrası ve kontrol grubuna göre SBST ve SMT'nin bütün alt testlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kötü puanlar almışlardı. Stroop Testinden de tedavi öncesi hasta grubu daha kötü puan almalarına rağmen, kontrol grubu ile aralarındaki fark istatistik olarak anlamlı değildi. Yani tedavi öncesi hastalar bellek ve dikkati ölçen bilişsel testlerde daha başarısız olmuşlardı.
6. Bazal kortizol ile SMT ileri ve geri puanları arasında pozitif yönde bir ilişki vardı. Hastalardaki bazal kortizol düzeyi arttıkça SMT alt testlerinden aldıkları puan da artıyordu.
7. Tedavi öncesi bazal DHEA-S ise SBST 1. Deneme, Toplam Öğrenme puanı, SMT ileri puanları ile pozitif yönde ilişkiliydi. Yani yüksek bazal DHEA-S düzeyi anlık bellek, öğrenme ve dikkat performansını artırıyordu.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın ana bulguları şunlardır: i) depresyonlu hastalarda serum kortizol düzeylerinde bir artış yoktu, ancak DST’de yüksek oranda (%44.2) kör cevap vardı, ii) antidepresan tedaviye klinik cevabı takiben bu yüksek orandaki DST kör cevabı düzelterek, kontrol grubundakilerle aynı oranlara geriledi, iii) depresyonlu hastalarda bazal DHEA-S düzeyi yüksekti, iv) yüksek bazal DHEA-S düzeyleri antidepresan tedaviyle normal düzeylere geriledi, v) tedaviden önce hasta grubunda kortizolün tersine deksametazonla DHEA-S düzeyindeki baskılanma, kontrol grubundan daha fazlaydı, vi) tedaviden sonra ise DHEA-S düzeyindeki baskılanma kontrol grubundakine benzer düzeylerde olmaktaydı, vii) hastalar sağlıklı kontrollere göre özellikle bellek, öğrenme ve dikkati ölçen testlerde daha başarısızdı, viii) hastalardaki bilişsel işlev bozuklukları tedaviye klinik cevabı takiben düzelterek sağlıklı kontrollerdeki düzeylere yaklaşmıştı, ix) bazal kortizol ve DHEA-S düzeyleriyle bilişsel işlev test performansı olumlu yönde ilişkiliydi.

Depresif bozukluklarda HPA eksen anormallikleri en sık ve tutarlı olarak gösterilmiş olan biyolojik belirleyicilerdendir (60,62). Ancak daha önce bu konuda yapılan çalışmaların çoğunun kortizol üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. Son yıllarda

kortizol dışında adrenal bezlerden salgılanan diğer bazı steroid yapılı hormonların da depresyonla ilişkili olabileceğine ait deliller vardır. DHEA ve DHEA-S bu konuda en çok ilgi çeken hormonlardır. Ancak depresyonda bazal DHEA-S düzeylerini ve bunun depresyonla ilişkisini araştıran çalışmaların çok az sayıda ve sonuçlarının da çelişkili olduğu görülmektedir. Biz de depresyonda varsa DHEA-S düzeylerindeki değişiklikleri belirlemek ve antidepresan tedavinin bu değişiklikleri etkileyip etkilemediğini araştırmak için bu çalışmayı yaptık.

Başlıca adrenal bezlerden kaynaklanan DHEA-S'nin gonadlar ve beyinde de yapıldığı bildirilmiştir (116). Depresyonda DHEA-S düzeylerinin ölçüldüğü çalışmalarda çelişkili sonuçların nedenlerinden biri olarak cinsiyet farkı gösterilmiştir. Çünkü DHEA-S erkek ve kadınların gonadlarından farklı miktarlarda salgılanabileceğinden düzeyleri cinsiyetler arasında farklı olabilir. Dolayısıyla daha homojen gruplarda çalışmanın daha sağlıklı sonuçlar verebileceği düşünülerek çalışmaya yalnız kadınlar dahil edildi.

Diğer taraftan DHEA-S'nin kandaki düzeylerinin beyindeki düzeylerini yansıtmadığı ve beyindeki etkilerini açıklayıp açıklayamayacağı sorusu akla gelmektedir. Beyinde lokal olarak da sentezlenen DHEA-S, BOS'da serumdaki düzeyinin %0.1 kadar bulunmaktadır. Ancak yine de BOS ve serumdaki konsantrasyonunun yüksek derecede orantılı olduğu bildirilmiştir (116). Yani serumdaki DHEA-S düzeyleri beyindeki düzeylerinin bir göstergesi olarak kullanılabilir.

Sağlıklı insanlarda deksametazon verilmesi plazma kortizol düzeylerini baskımlarken depresyonlu hastaların yaklaşık %50'sinde normal inhibitör geri bildirim sistemi çalışmadığından, deksametazon verilmesinden sonra kortizolün endojen sekresyonu baskılanmamaktadır. Büyük oranda adrenal bezlerden salgılandığı bilinen DHEA-S'nin düzenlenmesinden sorumlu olan faktörler ise tam olarak bilinmemektedir. Hipofizden salınan ACTH'nın adrenal bezlerden DHEA yapımını uyardığı genel olarak kabul edilse de, belirli durumlarda kortizol ve DHEA salınışı arasında bir takım farklılıklar olduğu bilinmektedir (116). Depresyonda DHEA salınışının nasıl kontrol edildiği, deksametazona cevabı ve bu cevabın depresyonlu hastalarda değişip değişmediği ise halen açıklığa kavuşturulamamıştır. Literatüre bakıldığında depresyonda deksametazona DHEA cevabının araştırıldığı tek çalışma

bulunmaktadır. Hasta sayısının çok düşük olduğu bu çalışmada (n=9) tedavinin etkilerine de bakılmamıştır (82). Çalışmamızda depresyonda ve sağlıklı kontrollerde bazal DHEA-S düzeylerini karşılaştırmanın yanı sıra DST cevabına da bakıldı. Ayrıca DHEA-S'nin DST'ye cevabını tedavinin etkileyip etkilemediği de araştırıldı. Depresyonda DHEA-S'nin bazal düzeylerinin yanı sıra DST'ye cevabının anlaşılmasının, bu hastalardaki HPA eksen anormalliklerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabileceği düşünüldü.

1. Hormonal Bulgular

a) Bazal kortizol ve DHEA-S düzeyleri

Bu çalışmada hasta grubunda bazal DHEA-S düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksekti. Daha önce depresyonda DHEA-S düzeylerini araştıran çalışmaların oldukça çelişkili sonuçlar verdiği görülmektedir. DHEA-S düzeyinin ölçüldüğü önceki çalışmalarda depresyonlu hastalarda DHEA-S'nin düşük (84,95,117,118), normal (82,119) ve yükselmiş (91,99,120,121,122,123) olduğu şeklinde çelişkili veriler bulunmaktadır. Bazı yazarlarca DHEA-S'nin genç depresyonlu hastalarda azaldığı, erişkin depresyonlularda ise arttığı ileri sürülmüştür (116). Çalışmalardaki bu çelişkili sonuçların nedeni tam olarak bilinemese de birkaç olası açıklama ileri sürülmüştür. DHEA-S kişiler arası büyük değişiklik gösterdiği halde aynı kişide çok az değişiklik gösterir (124). Ancak bu hormonun aynı kişide yaşla birlikte azaldığı da bilinmektedir (125). Dolayısı ile depresyonlu hastalardaki bazal DHEA-S düzeylerine ait bu çelişkili veriler yaş, cinsiyet, uygulanan ilaçlar ve eş zamanlı fizik ya da psikiyatrik hastalıklarla açıklanabilir. Diğer olası bir etken de kan örneklerinin alındığı zaman olabilir (83).

Çalışmamızın sonuçları DHEA-S'nin depresyonlu hastalarda yükselmiş olduğunu bildiren çalışmalarla uyumludur (91,99,120,121,122,123). Depresyonlu hastalarda bazal DHEA düzeyinin yüksek olduğu ilk olarak Hansen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ortaya konmuştur (120). Daha sonra orta yaşlı major depresyonlu hastaların 24 saatlik idrar DHEA-S düzeyini araştıran bir çalışmada DHEA-S'nin idrardaki atılımının da yüksek olduğu gösterilerek bu bulgu desteklenmiştir (121). 24 saat boyunca 30 dakikalık aralıklarla kan örneklerinin alındığı bir çalışmada, 11 kadın ve 15 erkek major depresyonlu hiperkortizolemik hastada diurnal varyasyonda

bir kayıp olmaksızın anlamlı yüksek DHEA seviyeleri bulunmuştur. Depresyondaki HPA eksen hiperaktivitesinin bir sonucu olarak artan kortizole paralel bir şekilde DHEA-S düzeylerinin de arttığı ve aynı zamanda bu iki steroidin birbirine zıt etkilerinin olabileceği ileri sürülmüştür. Depresyonda yüksek kortizol düzeyleri olmasına rağmen Cushing hastalığındaki bulguların olmamasının nedeninin de DHEA-S'nin antiglukokortikoid etkilerinden kaynaklanıyor olabileceği bildirilmiştir (123).

Depresyonda DHEA-S düzeylerindeki yükselmenin altında yatan mekanizma ise halen tam olarak bilinmemektedir. Erkeklerin tersine depresyonlu kadınlarda hipotalamo-pitüiter-gonadal ekseninde değişiklik olmadığı ve yüksek bazal DHEA-S düzeylerinin başlıca adrenal bezlerden kaynaklandığı bildirilmiştir. Depresyonlu kadınlardaki yüksek DHEA-S düzeylerinin de adrenal bezlerin aşırı aktivitesini yansıttığı ileri sürülmüştür (99). Dolayısıyla DHEA-S düzeylerindeki yükselmenin nedeni depresyonlu hastalarda tutarlı bir şekilde gösterilmiş olan HPA eksen hiperaktivitesi olabilir. Depresyonda yükselmiş CRH ve ACTH'ya cevap olarak artan kortizole paralel bir şekilde, DHEA-S düzeylerinin de arttığı düşünülebilir. Ayrıca kortizol için depresyonda ortaya çıkan glukokortikoid reseptör direnci, DHEA-S için zaten doğuştan olan bir durumdur. Çünkü DHEA-S'nin hipofiz ya da hipotalamus üzerine negatif geribildirim etkisi yoktur (116). Yani depresyonda DHEA-S artsa bile bunun negatif geribildirim etkisi olmadığı için CRH ya da ACTH üzerine baskılayıcı bir etkisi olmayacak ve dolayısıyla kortizol ya da kendisinin düzeyini azaltıcı bir etkisi de ortaya çıkmayacaktır.

Serum DHEA-S düzeylerindeki artış depresyon ya da hastaneye yatırılma gibi bir stresten de kaynaklanıyor olabilir. Yani DHEA-S bir stres hormonu olarak da düşünülebilir. Nitekim, DHEA-S düzeylerinin de akut stresi takiben hem plazmada hem de beyinde yükseldiği gösterilmiştir (126,127). Muhtemelen, DHEA-S stres sırasında artan HPA eksen aktivitesi ile bağlantılı olarak artmaktadır.

Hem depresyonda hem de diğer stresle ilişkili bozukluklarda artmış GABA antagonist nörosteroidler, depresif duygu durumu ve anksiyeteden sorumlu olabilirler. Depresyonda GABA aktivitesinin ya da miktarının azalmış olduğu ve depresyondaki bazı semptomların buna bağlı olabileceği bildirilmiştir (128,129,130). Hipotalamik paraventricüler nükleusdaki parvosellüler nöronlarda GABA

etkinliğindeki azalmanın, depresyonda var olan HPA eksen hiperaktivitesinin nedeni ya da en azından bu hiperaktiviteye katkı sağlayan bir faktör olduğu ileri sürülmüştür (131,130). SSRI'ların depresyonda var olan GABA konsantrasyon azlığını düzelttiği (132) ya da doğrudan GABA-A reseptörlerine agonist etkileriyle (133) antidepresan etkilerinin ortaya çıkıyor olabileceği ileri sürülmektedir. Yani antidepresanlar GABA etkisini artırarak depresyonda var olan HPA eksen hiperaktivitesini düzeltiyor olabilirler. Tedaviden sonraki DHEA-S düzeylerinin düşüyor olması da aynı mekanizmayla açıklanabilir.

Bu konudaki diğer bir olası açıklama da, DHEA-S düzeylerinin depresyonda artmış olan kortizolün zararlı etkilerini azaltmak amacıyla, yani telafi edici olarak yükselmiş olabileceğidir. Organizmanın stresle karşılaştığı durumlarda HPA eksen aktive olmakta ve bir stres hormonu olan kortizolün salınışı artmaktadır. Depresyonun oluşumunda da HPA eksen hiperaktivitesi ve kortizol düzeylerindeki artışın önemli katkısı vardır. Böyle bir durumda organizma patolojik düzeyde artan kortizolün etkilerini sınırlamaya çalışacaktır. DHEA-S'nin de antiglukokortikoid etkilerinin olduğu bildirilmiştir (134). Yani DHEA-S aynen CRH, ACTH ve kortizol gibi bir stres hormonu olmasına rağmen, etkisi bunlara karşıt olabilir. Dolayısıyla depresyonda DHEA-S'nin kortizolün zararlı etkilerini kompanse etmek için arttığı ileri sürülebilir. Nitekim dışardan verilen DHEA'nın depresyonun tedavisinde yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiş ve DHEA'nın endojen bir antidepresan olarak rol oynayabileceği belirtilmiştir (86,118). Burada DHEA-S düzeylerini artıran, ACTH'dan bağımsız başka bir faktörün olması muhtemeldir. Varlığını ve salınış yerini henüz bilmediğimiz bu faktör depresyonda artarak DHEA-S düzeylerini artırıyor olabilir. Nitekim adrenal androjen salıverici hormon olarak da adlandırılan böyle bir maddenin varlığı ileri sürülmüştür (103).

Depresyonlu hastalarda bazal DHEA-S'nin artışının bir başka açıklaması ise şu şekilde yapılabilir: Depresyonda pregnenolondan steroid sentezinin farklı yönlerdeki iki nöroaktif steroid ürünü olan (Şekil 1) allopregnanolon ve DHEA-S arasındaki dengede bir tersine dönme oluyor ve bu nedenle allopregnanolon azalırken DHEA-S artıyor olabilir. Yani depresyondaki DHEA-S artışı depresyonun patofizyolojisiyle doğrudan ilişkili olmayıp allopregnanolondaki değişimin bir epifenomeni olabilir. Nitekim, depresyonda plazma ve BOS'ta allopregnanolonun azalmış olduğu,

antidepresan ilaçlarla bunun normale döndüğü (103,104,105) şeklindeki çalışmaların bulguları da bu fikri desteklemektedir. Bu bulgularla bizim çalışmamızın ilaç tedavisi ile DHEA-S'nin azalarak normale dönmesi bulgusunu bir arada düşündüğümüzde, depresyonun düzelmesiyle de bu dengenin normale döndüğü varsayımı mantıklı görünmektedir. Bu varsayımına göre, depresyonda nörosteroid sentezinin allopregnanolon yönünden DHEA-S yönüne çevrilmesindeki kritik enzimler 3 β HSD ya da P450c17 olabilir. GABA'nın GABA-A reseptörleri yoluyla 3 β HSD ve P450c17 enzimlerini inhibe ettiği şeklindeki veriler de (136) depresyonda değişen nörotransmitter aktivite düzeylerinin bu enzimlerdeki dengeyi değiştirmiş olabileceğini düşündürür. Ya da yukarda bahsettiğimiz ACTH'dan bağımsız olan salgılatıcı faktör, bu iki enzimden birisinin ya da her ikisinin birden gen ifadelerini değiştirerek (yani sentezlerini artırarak ya da azaltarak) bu dönüşü sağlıyor olabilir. Buna rağmen, çalışmamızda allopregnanolon düzeylerine bakılmadığı için, tüm bu düşünceler spekülasyon olarak kalmaktadır.

Adölesanlarda DHEA-S düzeyi yüksek olanların ilerde daha çok depresyon geçirdikleri bildirilmiştir (137). Yani artmış DHEA-S bir trait özellik olup, depresyona yatkınlık sağlıyor olabilir. Ya da strese cevap olarak daha çok artmış ya da azalmış (yani değişik) DHEA-S cevabı verenler daha çok depresyona giriyor olabilir. Yani DHEA-S yüksekliği ya da DHEA-S salınısındaki bozukluk depresyonun sonucu olmaktan ziyade depresyonun nedeni olup, depresyonun patolojizyolojisinde işe karışıyor olabilir. Ya da aslında bunlarda var olan HPA eksen bozukluğunun (CRH artışı, strese artmış ya da azalmış kortizol cevabı) depresyona yatkınlık oluşturan asıl patoloji olduğu ve DHEA-S'nin de çocukluktan beri yükselerek bu patolojik cevabı kompanse etmeye çalıştığı söylenebilir.

b) Kortizol ve DHEA-S'nin DST'ye cevabı

Önemli bir konu da DHEA-S gibi adrenal androjenlerin salınısını kontrol eden faktörlerin henüz tam olarak bilinmemesidir. Depresyonda bu kontrol mekanizmalarının nasıl bir değişim gösterdiği konusunda ise çok daha az bilgi mevcuttur. Adrenal androjenler ve kortizolün salınısını düzenleyen etmenlerin hem benzer hem de farklı olduğu bildirilmiştir (138). Akut ACTH verilmesini takiben adrenal androjenler ve kortizolün paralel bir artış gösterdiği ve ACTH'nın kortizol gibi adrenal androjenler için de başlıca modülatör olduğu ileri sürülmüştür. Bununla

birlikte deksametazon adrenal androjenlerin salınışını baskıladığı halde bu baskılanma kortizolden farklıdır. Çünkü adrenal androjenler deksametazon verilmesini takiben genellikle bazal değerlerinin %20 altına baskılanmaz. Adrenarş, puberte ve normal yaşlanma sürecindeki DHEA düzeyleri büyük oranda değişiklik gösterirken kortizol düzeylerinin nispeten çok daha az değişiklik göstermesi, adrenal androjen ve kortizol metabolizması arasındaki farklılığın delilleri olarak sunulmuştur. Bütün bunların sonucu olarak, ACTH'nın adrenal androjenler üzerinde mutlak düzenleyici olmadığı, başka düzenleyici faktörlerin de işe karıştığı düşünülmektedir (135). Cushing hastalığındaki yüksek ACTH düzeyine rağmen DHEA'nın düzeyinin normal kalması da bunun en önemli delilidir (139).

Normal sağlıklı bireylerde deksametazon verilmesini takiben plazma kortizol düzeyleri önemli derecede baskılanırken, depresyondaki hastaların yaklaşık %50'sinde bu baskılanma olmamaktadır. Bizim çalışmamızda hasta grubunda DST'ye %44.2 oranında pozitif bir cevap varken bu oran kontrol grubunda %4.5 gibi düşük düzeydeydi. Bu sonuç kortizolün endojen sekresyonunun depresyonlu hastalarda baskılanmadığı şeklindeki iyi bilinen bulgularla uyumludur (65,66). Ayrıca hastalarda tedavi sonrası DST pozitif cevap oranınının %2.3'e düşmesi, bunun bir durum belirleyicisi olduğu yani depresyonun düzelmesi ile düzelen bir bulgu olduğu düşüncesini destekler niteliktedir (63,65).

Depresyonda deksametazon nonsupresyonunun sebebinin CRH hipersekresyonu olduğu sanılmaktadır (62). Ayrıca depresyonlularda CRH'ye ACTH cevabının kör olduğu ve artmış hipotalamik CRH'ye sekonder olarak pituitier CRH reseptörlerinin duyarlılığının azaldığı (down-regulation) öne sürülmüştür. Sonuçta depresyonlu hastalardaki HPA eksen hiperaktivitesinin, epizod sırasında veya hemen önce ortaya çıkan presinaptik CRH hipersekresyonu, buna sekonder olarak gelişen hipofizer ve adrenal bez hipertrofisi ve postsinaptik CRH reseptör duyarlılık azalması ile birlikte olduğu bildirilmiştir (70). Depresyonda bu hiperaktif HPA ekseninin sonucu olarak veya belki de primer bir defekt olarak, epizodlar sırasında beyin kortikosteroid reseptörlerinde değişiklik olduğu, bunun "glukokortikoid direnci"ne yol açtığı, bu yüzden glukokortikoid hormonların HPA eksenin değişik seviyelerinde yapmaları gereken geribildirim etkiyi gösteremedikleri ve bunun da kalıcı HPA eksen hiperaktivasyonuna yol açtığı ileri sürülmüştür (60). Depresyonda ilk bozulanın

hipotalamik glukokortikoid reseptörleri olması alternatif bir düşünce olarak sunulabilir. Bu reseptörlerin kortizole duyarlılığı azaldığı için negatif geribildirim etkisi olmaz ve buna bağlı olarak hipotalamik CRH salınışı artar (140). Depresyonlu hastalarda kanda mononükleer hücrelerdeki GR sayısının azaldığı ve antidepresan tedaviyle bu reseptör sayısının arttığının gösterilmiş olması da depresyonda glukokortikoid reseptör direncinin varlığını ve antidepresan tedaviyle bu direncin normale döndüğü fikrini desteklemektedir (141).

Çalışmamızda deksametazon verilmesini takiben DHEA-S düzeylerindeki baskılanma düzeyi (Δ DHEA-S) tedavi öncesi hasta grubunda kontrollerden anlamlı derecede daha fazlaydı. Kontrollerle karşılaştırıldığında depresyonlu hastalarda deksametazon verilmesi kortizol düzeylerini daha az baskılamakta tersine DHEA-S düzeyleri daha fazla baskılanmıştı. Bu durum yine kortizol ve DHEA salınımını düzenleyen etkenlerin farklı oluşuyla açıklanabilir. ACTH'nın DHEA'nun kısmi bir düzenleyicisi olduğu ve deksametazonun ACTH'dan bağımsız bir mekanizmayla DHEA seviyelerini baskılayabileceği ileri sürülmüştür (82). Yukarıda da ileri sürdüğümüz gibi, nereden salındığını bilmediğimiz ve ACTH'dan bağımsız başka DHEA salgılatıcılarının varlığı söz konusu olabilir. Nitekim adrenal androjen salıverici hormon olarak adlandırılan ve hipofizden salıverilen böyle bir maddenin varlığı ileri sürülmüştür (135). Depresyonda bu salgılatıcının deksametazonla daha fazla baskılanıyor olması mümkündür. Dolayısıyla depresyonda deksametazon glukokortikoid reseptörlerindeki direnç nedeniyle ACTH'yı baskılamakta yetersiz kalırken (ve bu nedenle beklenen kortizol baskılanması olmazken), sözü edilen ve muhtemelen GR'lerden farklı reseptörlerle (ya da farklı alt ünitelere sahip GR'leriyle) baskılanması kontrol edilen bu faktör deksametazonla baskılandığı için DHEA-S düzeylerinde beklenen baskılanma olacaktır.

Bu konudaki bir başka açıklama da, depresyonda adrenal korteksteki DHEA-S salınan zona retikularis hücrelerinin ACTH ya da olası başka DHEA-S salgılatıcılarına duyarlılığının artması olabilir. Bu nedenle hem bazal DHEA-S artıyor hem de ACTH deksametazonla kısmen de olsa baskılandığı için adrenaller buna normalden çok daha fazla bir DHEA-S üretimi baskılanmasıyla cevap veriyor olabilir. Aslında depresyonlu hastalarda CRH'ya ACTH cevabı kör iken, kortizol cevabı normaldir. Yani ACTH'ya adrenal korteksteki kortizol salınan hücreler de aşırı duyarlıdır (140). Ayrıca yine depresyonlularda CRH'ya hipofiz cevabı azalmışken, başka bir ACTH

salgılatıcı olan AVP'ye ACTH cevabı azalmamıştır (142). Depresyonlularda hipofizer CRH reseptörlerinde down-regülasyon olduğu halde AVP'ye ACTH cevabının devam ettiği için ACTH salınışı azalmamaktadır. Aynı zamanda adrenaldeki kortizol üreten hücrelerin ACTH'ya duyarlılıklarının artmış olmasına bağlı olarak hiperkortizolemi sürmektedir. Ancak depresyonda, adrenal korteksde ACTH'ya hem kortizol, hem DHEA-S salan hücrelerin duyarlılığı arttığı ve buna bağlı olarak hem bazal kortizol, hem de bazal DHEA-S arttığı halde neden deksametazona kortizol cevabı baskılanmazken DHEA-S cevabı aşırı derecede baskılanmaktadır? Burada ya DHEA-S salan zona retikularis hücrelerindeki ACTH'ya duyarlılık artışının kortizol üreten hücrelerdekinden çok daha fazla olabileceği, ya da vazopressinin zona retikularis hücrelerinde uyarıcı etkisinin olabileceği düşünülebilir. Çünkü deksametazon kan-beyin bariyerini zor geçen bir madde olup, CRH ve AVP'yi baskılayamaz. Burada deksametazonun kortizolü baskılaması hipofizer ACTH'yı baskılamasına bağlıdır (140). Ya da daha önce bahsettiğimiz gibi deksametazonla yeterince baskılanmayan başka hipofizer salgılatıcı faktörlerin olabileceği ileri sürülebilir. Duyarlılıktaki bu artışın nedeni (ya da sonucu) yukarıda sözünü ettiğimiz allopregnanolon ve DHEA-S yollarını ayıran enzimlerin sentezindeki değişme olabilir. Ayrıca yine bu özellik de önceden var olan bir trait özellik olabilir. Yani depresyona yatkın bireylerde zona retikularis hücrelerinin ACTH'ya duyarlılığı baştan beri artmış olabilir. Bu varsayım depresyona yatkın bireylerin ya da depresyonu olanların strese artmış DHEA-S cevabını da kısmen açıklayabilir.

c) Yaşın DHEA-S düzeylerine etkisi ve Kortizol/DHEA-S oranı

Bu çalışmada hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası depresyon grubunda, bazal DHEA-S düzeyleri ile yaş arasında negatif yönde bir ilişki vardı. Normal insanlarda, artan yaşa paralel olarak DHEA-S düzeylerinin önemli oranda azaldığı daha önceki çalışmalarda da tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (125,143,144). DHEA-S başlıca adrenal bezlerin zona retikularis tabakasından salınmaktadır. Bu tabakanın olgunlaşması adrenarş döneminde olur ki bu dönemde DHEA-S düzeyleri artmaya başlamaktadır. Yaşlanma ise zona retikulariste atrofiyle sonuçlanmaktadır ve 30 yaşından sonra DHEA-S düzeylerindeki yaşa bağlı azalmanın nedenini bu atrofi açıklayabilir (124). Bu azalma, artan yaşla birlikte zona retikularis tabakasındaki hücrelerin ACTH'ya duyarlılığındaki azalmadan da kaynaklanıyor olabilir (116).

Yaşla bağılı DHEA düzeylerindeki azalmanın depresyonlu hastalarda da meydana geldiği daha önce yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (123).

Sağlıklı insanlarda kortizol düzeylerinde yaşla bağılı bir değişim olmamasına rağmen DHEA-S düzeylerindeki azalmanın bir sonucu olarak kortizol/DHEA-S oranının yaşla arttığı bildirilmiştir (124). Depresyonda ise kortizol/DHEA-S oranının yaşla arttığı (82) ve değişmediği (119) şeklinde çelişkili veriler bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesi yaşla kortizol/DHEA-S oranı arasında böylesi bir ilişki bulunamadı. Tedavi sonrasında ise, muhtemelen DHEA-S düzeyindeki azalmaya bağılı olarak yaşla kortizol/DHEA-S oranı arasında pozitif bir ilişki vardı. Bu durum depresyona bağılı DHEA-S düzeyindeki artışla açıklanabilir. Yani depresyonda DHEA-S'deki artış yaşla bağılı azalmayı dengeliyor, hatta aşıyor gibi görünmektedir. Yaşla bağılı zona retikularisteki bu atrofi depresyonda tersine dönemeyeceğine göre, DHEA-S düzeylerindeki artışın zona retikularisin ACTH ya da başka salgılatıcılara duyarlılığındaki artışa bağılı olması daha olasıdır. Nitekim bizim çalışmamızda depresyonun düzelmesiyle birlikte, DHEA-S düzeyindeki düşmeye bağılı olarak, kortizol/DHEA-S oranının arttığı ve normal sağlıklı insanlardakine benzer bir şekilde yaşla kortizol/DHEA-S oranı arasında pozitif bir ilişkinin olduğu görüldü.

d) Tedavinin hormonal değişkenler üzerine etkileri

Bu çalışmanın önemli üstünlüklerinden biri de tedavinin hormonal değişkenler üzerindeki etkilerinin araştırılmış olmasıdır. Çalışmamızda tedavi öncesi hasta grubundaki yüksek bazal DHEA-S değerleri tedavi sonrası klinik cevabı takiben azaldı ve kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı fark göstermeyen düzeylere geriledi.

Depresyonlu hastalarda bazal DHEA-S düzeyleri üzerine tedavinin etkilerini incelemiş olan çok az çalışma vardır. Depresyonda bazal DHEA-S düzeylerinde olduğu gibi, depresyonu takiben elde edilen remisyon dönemindeki DHEA-S hakkında da tutarsız veriler bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında depresyon hastalarındaki DHEA-S düzeylerinin antidepresan farmakoterapiyi takiben azaldığı bildirilmiştir (119,121,122). Bununla birlikte EKT ile tedavi edilen depresyon hastalarında düşük bazal DHEA-S düzeylerinin arttığını bildiren çalışmalar da vardır

(90). EKT'nin etkilerini inceleyen başka bir çalışmada ise yüksek bazal plazma DHEA-S düzeylerinin EKT ile düzelme sonrası daha da yükseldiği gösterilmiştir. Hatta belirgin derecede yüksek bazal plazma DHEA-S düzeyi bulunan depresyonlu hastaların EKT'ye dirençli oldukları da bildirilmiştir (91). Bizim çalışmamızın sonuçları, depresyonun düzelmesiyle DHEA-S düzeylerinin düştüğünü bulan çalışmalarla uyumludur (119,121,122). Yüksek DHEA-S düzeylerinin tedaviden sonra düşmesi, DHEA-S ile depresyonun patofizyolojisi arasında bir ilişki olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Farmakoterapi ve EKT sonuçlarının çelişkili olması, depresyonun tedavisiyle DHEA-S düzeylerinde elde edilen sonuçların doğrudan antidepresan tedavinin bir sonucu olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Ancak yapılan bir çalışmada yüksek DHEA-S düzeylerinin antidepresan farmakoterapiden sonra sadece düzelen depresyonlularda düştüğü ancak farmakoterapi aldıkları halde iyileşme göstermeyen hastalarda bu azalmanın olmadığı gösterilmiştir. Düzelmeyen hastaların farmakoterapi aldıkları halde tedavi sonrası DHEA-S düzeylerinin değişmemesi, antidepresanların DHEA-S üzerine doğrudan bir etkisinin olmadığını, bunun daha çok depresyonun düzelmesiyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir (119). Ancak bizim çalışmamızda tedaviyle düzelmeyen hastalar çalışmayı terk etmiş olduklarından bu hastalardaki DHEA-S düzeylerine doğrudan ilaçların etkileri değerlendirilememiştir. Bununla birlikte çalışmamızda bazal DHEA-S ve Δ DHEA-S'nin tedaviyle iyileşme düzeyi (HDDÖ farkı) ile negatif ilişkili olması, yüksek bazal DHEA-S düzeylerinin depresyonun tedaviye yetersiz cevap verme ihtimalini artırdığı düşüncesini desteklemektedir (91).

Tedaviyle HPA eksen bozukluğunun düzelmesi ve dolayısıyla DHEA-S düzeylerinin azalması birkaç şekilde açıklanabilir. Antidepresanlar strese HPA eksen, dopamin, noradrenalin ve asetilkolin cevabını azaltmalarına (145) benzer biçimde, strese DHEA-S cevabını da azaltıyor olabilirler (146). Tedaviden sonra bazal DHEA-S düzeylerinin düşmesi de buna bağlı olabilir. Ancak bunu anlamak için DHEA-S'nin deksametazona cevabı yanı sıra strese cevabına da bakılması gerekirdi.

Uzun süreli antidepresan verilmesi kortikosteroid reseptörlerinin gen ifadesini düzenleyerek HPA eksen aktivitesinin negatif geri bildirim etkinliğini artırmaktadır (146). Böylece depresyonda var olan glukokortikoid reseptör direnci ortadan

kalkacağı için kortizol CRH ve ACTH düzeylerini baskılayabilir hale gelir. Dolayısıyla ACTH düzeylerindeki azalmaya paralel olarak DHEA-S düzeyleri de düşüyor olabilir. Ya da yukarıda ileri sürüldüğü gibi, depresyonlularda ya da depresyona eğilimli kişilerde zona retikularisde DHEA-S salan hücrelerin ACTH ya da başka salgılatıcılara aşırı duyarlı oldukları düşüncesi doğru olarak kabul edilirse; antidepresanların tıpkı depresyondaki azalmış olan GR duyarlılığını artırdıkları gibi adrenal korteksdeki ACTH reseptör aşırı duyarlılığını azaltıyor, yani normale döndürüyor olabilecekleri de ileri sürülebilir.

Tedaviden sonra HPA eksen hiperaktivitesindeki azalma, antidepresanlar ve GABA arasındaki etkileşimle de açıklanabilir. Hipotalamik GABA etkinliğindeki azalmanın, depresyonda var olan HPA eksen hiperaktivitesinin nedeni olduğu ileri sürülmüştür (130). SSRI'ların depresyonda var olan GABA konsantrasyon azlığını düzelttiği (132) ya da doğrudan GABA-A reseptörlerine agonist etkilerinin olduğu (133) bildirilmiştir. Dolayısıyla SSRI'lar GABA etkinliğini artırarak HPA eksen hiperaktivitesini geriye döndürüyor olabilirler. HPA eksen aktivitesindeki bu azalma hem depresyondaki düzelmeyi hem de depresyondaki düzelmeye paralel olarak DHEA-S düzeylerindeki düşmeyi açıklayabilir.

Nörosteroidlerin serotonerjik sistemle de ilişkisi olduğu bilinmektedir. SSRI'ların antidepresan etkilerinin serotonin geri alım inhibisyonundan başka yollarla da (postsinaptik 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A} blokajı, allopregnanolon düzeylerini artırıcı etki gibi) olabileceği ileri sürülmektedir (147). HPA eksen aktivitesindeki azalma SSRI'ların 5-HT_{1A} reseptörlerini etkilemesinden de kaynaklanıyor olabilir. Fluoksetin gibi SSRI'ların uzun süreli verilmesinin hipotalamik postsinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerinde desensitizasyona neden oldukları bildirilmiştir (148,149). 5-HT_{1A} reseptörlerinin CRH salıverilmesini düzenleyici etkileri vardır (150). Sonuç olarak antidepresan tedavi, 5-HT_{1A} reseptörleri yoluyla CRH ve ACTH salınımını azaltarak DHEA-S gibi nöroaktif steroidlerin bazal düzeylerinde bir azalmaya yol açıyor olabilir (146). Aslında depresyonda bulunan kortizol yüksekliği, 5HT turnoverinin ve 5-HT_{1A} reseptör duyarlılığının azalmasına neden olarak (151,152) depresyonun patofizyolojisine katkı yapabilir.

Diğer taraftan depresyonlu hastalarda fluoksetin, fluvoksamin gibi SSRI'larla uzun süreli tedaviden sonra düşük serum allopregnanolon düzeylerinin normale döndüğü

bildirilmiştir (103,104). SSRI'ların, spesifik bir etkiyle 3 α HSD enziminin aktivitesini indirgeme yönünde artırarak allopregnanolon konsantrasyonunu artırdıkları ileri sürülmüştür (106,153). 3 α HSD enziminin aktivitesini indirgeme yönünde artmasının bir sonucu olarak progesteron metabolizmasının diğer yolunun (DHEA-S yolu) işlevi azalıyor olabilir. Yine de SSRI'ların nörosteroidleri etkilemesinde serotoninin doğrudan katkısının olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

Allopregnanolonun anksiyolitik ve antidepresan etkisinin olduğu tutarlı olarak gösterilmiştir (101,154). Bunu GABA agonist etkiyle ya da depresyonda arttığı bilinen ve depresyonun gelişmesinde suçlanan iki hipotalamik hormon olan CRH ve AVP'nin gen ifadelerini azaltarak yapıyor olabileceği ileri sürülmektedir (83,155,156). Her ne kadar dışardan verilen DHEA-S'nin antidepresan etkilerinin olduğu bulgusu (86,118) bu düşünceyle çelişmekte gibi görünse de, dışardan verilen DHEA-S'nin, nörosteroid sentez yolunun allopregnanolon tarafında da bir artışa neden olabileceği ve aslında antidepresan ve anksiyolitik etkinin DHEA-S'den çok allopregnanolondan kaynaklandığı düşünülebilir.

Ayrıca antidepresanların BDNF'nin gen ifadesini artırmak suretiyle hipokampal atrofiyi geri döndürdüğü ve bunun depresyonun düzelmesine katkı sağladığı ileri sürülmüştür (24,89). Antidepresanların bu etkisinde nörosteroidlerin bir rolü olabilir. Çünkü allopregnanolonun östrojenin BDNF'yi downregüle edici etkisini önlediği bildirilmiştir (157). Dolayısıyla antidepresanların depresyonu düzeltici etkilerinin nörosteroidlerle BDNF arasındaki ilişkiyi etkilemek suretiyle olabileceği de düşünülebilir.

2. Bilişsel İşlevlerin Değerlendirmesi

Tedavi öncesinde depresyonlu hastalar kontrollerle karşılaştırıldığında hemen tüm bilişsel testlerde daha başarısızdı. Ancak özellikle bellek, öğrenme ve dikkati ölçen testlerde daha da başarısız oldukları gözlemlendi.

SBST'nin başlıca anlık bellek, dikkat, öğrenme ve tanıma-hatırlama ile ilgili bilişsel işlevleri değerlendirdiği bildirilmiş ve depresyon hastalarında bu bilişsel işlevleri değerlendirmek için kullanılmıştır (112). Yaptığımız çalışmada SBST'nin üç bölümü (anlık bellek ve dikkat, öğrenme puanı ve gecikmeli toplam hatırlama)

değerlendirildi. Tedavi öncesi hastalar her üç bölümden de kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha kötü puanlar almışlardı. Tedavi sonrası bellek ve öğrenme puanları anlamlı derecede düzelmiş ve hastalar kontrollerinkine benzer düzeyde bir performans göstermişlerdi.

SMT ileri alt testi daha çok anlık bellek, SMT geri alt testi ise mental kontrol ve çalışan belleği değerlendirmek için kullanılmaktadır. Tedavi öncesi hasta grubunun bu iki alt testten kontrollere göre daha düşük puanlar aldıkları görüldü. Tedavi sonrasında ise SMT puanları da anlamlı derecede düzelmişti.

Stroop testinden elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, hastaların testin tüm alt parametrelerinde daha başarısız olmalarına rağmen, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hiçbirisi anlamlı çıkmamıştı. Tedaviden sonra ise hastalar bazal değerlere göre testin bölümlerini daha başarılı şekilde tamamlamışlardı. Testin bozucu etkiye karşı koyabilme yetisini gösteren süre farkı değeri tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında anlamlı derecede farklıydı. Bu bulgu, hastaların tedavi öncesi bozucu etkiye karşı koymakta zorlandıklarını ve testi daha uzun sürelerde tamamlayabildiklerini gösteriyordu.

Sonuçta tedavi öncesi döneme bakıldığında hastalar sağlıklı kontrollere göre bellek fonksiyonlarını değerlendiren bilişsel testlerde daha kötü performans sergilemişlerdi. Depresyondaki bilişsel bozulmaları araştıran çalışmaların çoğu bellek ve öğrenme fonksiyonu üzerine yoğunlaşmıştır. Depresyonun bellekteki bozulmayla gittiği genel kabul gören bir görüştür (52,158). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu görüşü destekler niteliktedir.

Depresyon hastalarında daha önce yapılmış birçok çalışmada bellek bozulmalarının kalıcı olmadığı gösterilmiştir (57,159,160). Bununla birlikte hastalardaki bilişsel bozulmanın depresyonun epizoduna sınırlı olmadığını, bazı bilişsel bozulmaların remisyon dönemlerinde devam ettiğini bildiren çalışmalar da vardır (51,161,162). Yaptığımız bu çalışmada da tedavi öncesi varolan bellek bozuklukları tedaviyle anlamlı derecede düzelmişti. Bilişsel bozulmanın kalıcı olup olmadığını göstermede tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirme yapmak güçlü bir yöntem olmasına rağmen, iyileşme için yetersiz tanımlamalar kullanılması, tedavi ve özellikle

EKT'nin etkilerinin göz ardı edilmesi gibi durumlar bu tür çalışmalardaki kısıtlılıklar olarak ileri sürülmüştür (52).

Yaşlı depresyon hastalarında eşlik eden bilişsel bozukluklar genç hastalardakine göre çok daha yaygın ve şiddetli olmaktadır (163). Bu bilgi bizim çalışmamızda da doğrulanmıştır. Korelasyon incelemesi sonucu hastaların yaşları arttıkça bellek işlevlerini değerlendiren bütün testlerde daha kötü performans sergiledikleri görülmüştür.

Depresyon şiddetinin bilişsel testlerdeki performansa etkisi birçok çalışmada ölçülmüştür. Test performansındaki bozukluğun depresyonun şiddetinden bağımsız olduğunu bildiren çalışmalar yanında (53,164,165), depresyonun şiddetiyle orantılı olarak bilişsel bozulma düzeyinin arttığını ileri süren çalışmalar da vardır (159,160). Bizim çalışmamızın sonuçları ise daha çok birinci görüşü destekler niteliktedir.

Diğer taraftan depresyonda bilişsel işlevlerdeki bozukluğun otomatik testlerden çok efor gerektiren testler için seçici olduğu ileri sürülmüştür (52). Çalışmamızın sonuçlarından biri de Stroop testinde bozucu etkiye karşı koyabilme süresinin uzunluğu (efor gerektiren bir işlevdir) ile HDDÖ skorları arasındaki pozitif ilişkinin varlığıdır. Ayrıca hastalarda SMT geri testinin SMT ileri testine göre daha fazla ve daha anlamlı derecede bozulduğu görülmektedir. SMT geri testinin daha çok mental kontrol ve efor gerektiren bir test olduğu bilinmektedir. Bu testteki bozulma Weingartner ve arkadaşlarının (166) ileri sürdüğü depresyonda efor gerektiren işlevlerin daha fazla bozulduğu fikrini destekler niteliktedir.

SMT dikkati değerlendirmek için de kullanılan bir testtir. Depresyonda görülen dikkat bozukluklarının diğer nöropsikolojik testlerdeki başarıyı da olumsuz etkileyebileceği vurgulanmıştır (58).

3. Hormonal Değişkenlerle Bilişsel Bozulmaların İlişkisi

Çalışmamızda tedavi öncesinde hasta grubundaki bilişsel bozulmalar HPA eksenindeki bozulmalarla birlikteydi. Tedavi öncesi hastaların önemli bir kısmında (%44.2) DST'ye kör cevabın olması kortizolün geri bildirim yoluyla kendi düzeylerini baskılamasında bir bozukluk olduğunu göstermektedir. Bu da kortizol düzeylerinin

sürekli yüksek kalması anlamına gelir. Dolayısıyla tedavi öncesi bilişsel bozulmalar yüksek kortizol düzeyleriyle açıklanabilir.

Yüksek kortizol düzeylerinin insanlarda birçok zararlı etkilerinin olduğu bilinmektedir. Beyin, kortikosteroidler için hedef organlardan biridir ve yüksek kortizol düzeylerinin insanlarda çeşitli duygusal ve davranışsal etkilere yol açtığı ileri sürülmüştür. Cushing hastalığı, Alzheimer, şizofreni, anoreksiya nervoza ve Korsakof psikoza gibi hastalığı olanlarda kortikosteroidlerin kanda aşırı yükselerek bilişsel işlevleri bozduğu vurgulanmıştır. Yüksek kortizol düzeylerinin depresyonun etiolojisinde de rol oynadığı ve depresyondaki bilişsel bozulmalar da dahil bazı semptomlarla doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hatta psikotik major depresyonlu hastalarda daha yüksek kortizol düzeylerinin olduğu ve bunun daha fazla bilişsel bozulmalara yol açtığı vurgulanmıştır. Steroidlerin baskılanması depresyondaki bazı semptomları düzeltmektedir (18).

Bellek sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rolü olan hipokampus adrenal steroidlere duyarlıdır. Hipokampusda LTP induksiyonunun kortikosteroidler tarafından bloke edildiği belirtilmiştir (19). Kortizol düzeyindeki akut yükselmenin hipokampal nöronlara ve glia hücrelerine glukoz taşınmasını ve kullanımını bloke ederek akut bellek bozulmalarına yol açabileceği bildirilmiştir. Ayrıca yüksek düzeyde ve uzun süre glukokortikoidlere maruz kalmanın hücrelerin glukoz alımını bozarak atrofi ve hipokampal hasara yol açtığı da vurgulanmıştır (5,18). Böylesi bir etki hipokampusun önemli bir işlevi olan bellek bozuklukları ile birlikte. Glukokortikoidlerin yol açtığı atrofinin, glutamat gibi uyarıcı amino asit nörotransmitterlerin aşırılığı ve dolaylı olarak Ca^{2+} aracılığıyla oluştuğu düşünülmektedir. Glukokortikoidler hipokampal sinapslarda uyarıcı amino asitlerin konsantrasyonunu muhtemelen non genomik yolla artırmaktadır (167). Uyarıcı amino asit salınımının önlenmesi ya da NMDA reseptörlerinin bloke edilmesi böylesi bir atrofiyi engelleyebilmektedir. Ayrıca normal dendritik dallanmanın korunmasında önemli bir yeri olan BDNF seviyeleri de glukokortikoidlerce olumsuz olarak etkilenmektedir (22,23). Bununla birlikte hipokampal atrofinin bellek bozuklukları ile doğrudan ilişkili olmadığını ileri sürenler de vardır. Buna göre hipokampal CA_3 bölgesindeki hasar sonucu geri bildirim düzeneği bozulmakta ve sonuçta artan kortizol seviyesi bu tür bellek bozukluklarına yol açmaktadır (21).

Nitekim bizim hasta grubumuzda da DST'ye yüksek kör cevabının olduğu ve HPA ekseninde kortizolün geri bildirim yoluyla baskılanmadığı anlaşılmaktadır. Ne yazık ki bizim çalışmamızda hipokampal volüme bakılmamıştır.

Hormon düzeyleri ile bilişsel bozulmaların ilişkisi araştırılırken, bunların kendi aralarında bir korelasyonun olduğunu göstermek güçlü bir yöntem olarak görülmektedir. Glukokortikoidlerin yol açtığı bilişsel bozulmaların, çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, özellikle seçici dikkat, bilinçli bellek ve çalışan bellekle ilgili olduğu vurgulanmıştır (18,21). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi bazal kortizol düzeyleri ile hem SMT ileri hem de SMT geri skorları arasında pozitif bir ilişkili bulundu. Artan kortizol düzeyinin anlık bellek, dikkat ve çalışan bellek performansını olumlu yönde etkilediğini gösteren bu sonuç bu konudaki bilgilerimizle çelişmekteydi. Çünkü artan kortizol düzeylerinin depresyonda olumlu etkiden çok bilişsel işlevlerde bozulmalarla nedensel ilişkisinin olabileceği vurgulanmış (18), bizim bulgularımızın aksine bazal kortizol düzeyleri ile kognitif performans arasında negatif bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir (168). Biz bu çelişkili sonucun nedenini açıklayamadık. Daha önce bu konuda yapılan bir çalışmada da deksametazon sonrası kortizol düzeyleri ve bellek performansı arasındaki ilişki araştırılmış ve beklenenin aksine bu iki parametre arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda kortizol ve bellek performansı arasındaki ilişkinin söylendiğinden daha karmaşık olduğu ileri sürülmüş ve olası başka etkenlerin olabileceği vurgulanmıştır (169).

Çalışmamızda tedavi öncesi bazal DHEA-S düzeyi de bellek ve dikkati ölçen test performansları ile pozitif yönde ilişkiliydi. Dolayısıyla yüksek DHEA-S düzeylerinin bilişsel işlevlerde daha iyi performansa yol açıyor olabileceği düşünülebilir. Bu pozitif ilişki bazal DHEA-S düzeylerindeki yükselmenin depresyonun semptomlarını azaltmaya yönelik bir artış olduğu fikrini destekler niteliktedir. Çünkü DHEA-S düzeylerindeki artış depresyonun semptomlarının ve bilişsel bozulmaların görüldüğü tedavi öncesi dönemde varken tedavi sonrası semptomların azalmasıyla birlikte normal düzeylere gerilemişti.

Literatürdeki klinik ve deneysel verilere bakıldığında, DHEA-S'nin yararlı etkileri konusunda tartışmalı sonuçların olduğu görülmektedir. Hayvanlara DHEA-S verilmesinin antidepresan ve belleği güçlendirici etkileri vardır (116). İnsanlar ve

özellikle yaşlılar üzerinde yapılan çalışmalarda ise düşük DHEA-S düzeylerinin daha çok psikolojik iyilik halindeki bozulmayla ilişkili olduğu ancak bilişsel bozulmalarla spesifik bir ilişkisinin olmadığı vurgulanmıştır (95,143,170,171). Diğer taraftan yaşlı insanlar üzerinde yapılan iki çalışmada, DHEA-S düzeyleri ve bilişsel bozulmalar arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (172,173). Bizim çalışmamız son iki çalışmayla uyumlu olarak, DHEA-S düzeyleri ve bilişsel işlevler arasında benzer ilişkinin depresyonlu hastalarda da meydana geldiğini göstermektedir.

Sağlıklı insanlarda DHEA-S'nin bilişsel işlevlerle ilişkisi araştırılmış olmasına rağmen depresyonlu hastalarda bu ilişkiyi araştıran çalışmaların yetersiz olduğu görülmektedir. Depresyonlu hastalarda bazal DHEA-S düzeyleri ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi doğrudan araştıran bir çalışma bulunmasa da, depresyon ve distimli hastalara dışardan DHEA verilerek depresif semptomlar ve bilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin incelendiği iki çalışmada bulunmaktadır. Bu çalışmalarda DHEA tedavisiyle depresyon semptomlarındaki azalmaya rağmen bilişsel işlevlerin etkilenmediği bildirilmiştir (34,118).

Çalışmamız sonucunda da gösterilmiş olan, DHEA-S'nin bilişsel işlevler üzerindeki olumlu etkisini açıklamak için birkaç mekanizma ileri sürülebilir. Bu olay DHEA-S'nin antiglukokortikoid etkileriyle açıklanabilir. Çünkü DHEA-S'nin hipokampustaki yüksek kortizol seviyelerinin hafızayı bozucu nörotoksik etkilerini antagonize ettiği ileri sürülmüştür (17,32). DHEA-S antiglukokortikoid etkilerini glukokortikoidlerin uyardığı enzim aktivitelerini inhibe ederek (174) ya da plazma kortizol seviyelerini azaltarak (134) gösteriyor olabilir.

DHEA-S'nin bellek üzerine olumlu etkileri GABA-A, sigma 1 ve NMDA reseptörleriyle olan etkileşiminden de kaynaklanıyor olabilir (17). Nöroaktif bir steroid olan DHEA-S'nin GABA-A reseptörlerinde yarışmasız bir antagonist olduğu gösterilmiştir (175). GABA-A reseptör agonistleri belleği bozarken, antagonistlerinin belleği olumlu yönde etkileyebileceği bildirilmiştir (176). Sonuç olarak DHEA-S gibi GABA-A reseptör antagonistlerinin belleği olumlu yönde etkileyebileceği düşünülebilir. Ayrıca DHEA-S'nin sigma 1 reseptörleri üzerine agonist etkisinin sonucu olarak, hipokampal CA₃ nöronlarının NMDA'ya cevabını ve hipokampal piramidal CA₁ nöronlarının uyarılabilirliğini artırdığı bildirilmiştir. Tüm bunların sonucu olarak DHEA-S'nin hipokampal LTP indüksiyonunu kolaylaştırarak belleği

olumlu yönde etkileyebileceği ileri sürülmüştür (116). Bu konudaki diğer bir olası açıklama da DHEA-S'nin GABA-A ve sigma 1 reseptörlerine etkisinin sonucu hipokampal asetilkolin salınımını artırmasıdır (177). Nitekim hayvanlarda DHEA-S verilmesinin yarışmasız bir NMDA reseptör antagonisti olan dizosilpin ya da muskarinik bir asetilkolin reseptör antagonisti skopolamin ile oluşmuş hafıza bozukluklarını düzelttiği bildirilmiştir (30,31).

DHEA-S düzeyleri ve bilişsel işlevler arasındaki olumlu ilişkinin, DHEA-S'nin metabolitlerinden kaynaklanıyor olabileceği de düşünülebilir. Çünkü DHEA-S'nin östrojen ve testosteron gibi biyoaktif cinsiyet hormonları için başlıca prekürsör olduğu bildirilmiştir (135). Östrojen seviyesi düşmüş olan kadınlarda nöronların membran katabolizmasının artarak Alzheimer hastalığına yatkınlık oluştuğu, ayrıca overleri çıkarılmış genç kadınlarda östrojen yerine koyma tedavisinin hem kısa süreli hem de uzun süreli sözel bellekte olumlu etki yaptığı bildirilmiştir. (35). Hipokampusun östrojen reseptörleri içerdiği ve bu bölgede östrojenin asetilkolin sentezinde görevli 'kolin asetiltransferaz' enzimini artırdığı bildirilmiştir (38). Östrojenler nöron büyümesi ve sinaps gelişimini artırmak suretiyle nörotrofik ve nöron koruyucu etkiler gösterirler. Ayrıca antioksidan ve LTP üzerine olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (10,39). Dolayısıyla depresyonda artan DHEA-S'nin östrojene dönüşmesi sonucu bilişsel işlevleri düzelttiği düşünülebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hasta grubunda ilaç aldıkları halde düzelmeyen hastaların çalışmayı terk etmeleri nedeniyle ilaçların doğrudan etkilerinin değerlendirilememiş olması ve allopregnanolon düzeylerinin ölçülmemesi bu çalışmanın kısıtlılıkları olarak sayılabilir.

Sonuç:

Tedavi öncesi yüksek DHEA-S düzeylerinin olması ve klinik cevabı takiben bu artışın normale dönmesi, depresyonla DHEA-S arasında nedensel bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Ayrıca hastalarda deksametazonun DHEA-S düzeyini normallerden daha fazla baskılaması, depresyonda adrenallerin DHEA-S salan hücrelerinde ACTH ya da bundan bağımsız başka faktörlere karşı duyarlılık artışı olabileceğini düşündürmektedir. Depresyonda DHEA-S'ın kortizolün aşırı

aktivitesine sekonder olarak ve onun depresif duygu durumu ve bilişsel bozulmalar gibi zararlı etkilerini telafi etmek amacıyla arttığı ileri sürülebilirse de, bu artışın depresyonda pregnenolon metabolizmasında rol alan enzim aktivitelerinin değişmesi sonucu allopregnanolon azalırken DHEA-S'ın artıyor olmasından kaynaklandığı da düşünülebilir.



KAYNAKLAR

1. Lezak MD. Neuropsychological Assessment (3rd ed). Oxford University Press, New York 1995.
2. Karakaş S, Karakaş HM. Yönetici işlevlerin ayrıştırılmasında multidisipliner yaklaşım: Bilişsel psikolojiden nöroradyolojiye. Klinik Psikiyatri Dergisi 2000;3:215-27.
3. Arnsten AFT. Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. Trend Cog Sci 1998;2:435-47.
4. Karaman Y. Demans (1. baskı). Geçit Yayınevi, Kayseri 2000.
5. Demirci S, Eşel E. Öğrenme ve hafızanın hücresel düzenekleri ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2004;(baskıda).
6. Myhrer T. Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat:a meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. Brain Res Rev 2003;41:268-87.
7. Stahl SM. Essential Psychopharmacology (2nd ed). Cambridge University Press, Cambridge 2000.
8. Bennett GW, Ballard TM, Watson CD, Fone KCF. Effect of neuropeptides on cognitive function. Exp Gerontol 1997;32:451-69.
9. Koob GF. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. Biol Psychiatry 1999;46:1167-80.
10. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain. Eur J Endocrinol 2001;145:669-79.
11. Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. Trends Neurosci 1999;22:410-16.
12. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. FASEB J 1992;6:2311-22.
13. Baulieu EE. Neurosteroids: a novel function of the brain. Psychoneuroendocrinology 1998;23:963-87.

14. McEwen BS. Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity. *Trends Pharmacol Sci* 1991;12:141-7.
15. Ramirez VD, Zheng J. Membrane sex-steroid receptors in the brain. *Front Neuroendocrinol* 1996;17:402-39.
16. Biggio G, Follesa P, Sanna E, Purdy RH, Concas A. GABAA-receptor plasticity during long-term exposure to and withdrawal from progesterone. *Int Rev Neurobiol* 2001;46:207-41.
17. Kartalçı Ş, Eşel E. Nörosteroidler: Psikofarmakolojik ve Davranışsal Etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004;14:38-49.
18. Belanoff KJ, Gross K, Yager A, Schatzberg AF. Corticosteroids and cognition. *J Psychiat Res* 2001;35:127-45.
19. Lupien SJ, McEwen BS. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res* 1997;24:1-27.
20. Lupien SJ, Wilkinson CW, Brière S, Ménard C, Ng Ying Kin NMK, Nair NPV. The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27:401-16.
21. Erickson K, Drevets W, Schulkin J. Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:233-46.
22. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:925-35.
23. Kılıç C, Eşel E. Stres tepkisi süreci. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002;12:41-8.
24. Sala M, Perez J, Soloff P, et al. Stress and hippocampal abnormalities in psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:393-405.
25. Wolf OT, Schommer NC, Hellhammer DH, McEwen BS, Kirschbaum C. The relationship between stress induced cortisol levels and memory differs between men and women. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:711-20.
26. Thomas G, Frenoy N, Legrain S, Sebag-Lanoe R, Baulieu EE, Debuire B. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels as an individual marker. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1273-6.

27. Näsman B, Olsson B, Bäckström T, et al. Serum dehydroepiandrosterone sulfate in Alzheimer's disease and in multi-infarct dementia. *Biol Psychiatry* 1991;30:684-90.
28. Hillen T, Lun A, Reischies FM, Borchelt M, Steinhagen-Thiessen E, Schaub RT. DHEA-S plasma levels and incidence of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2000;47:161-3.
29. Baulieu EE, Robel P. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as neuroactive neurosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:4089-91.
30. Urani A, Privat A, Maurice T. The modulation by neurosteroids of the scopolamine-induced learning impairment in mice involves an interaction with signal receptors. *Brain Res* 1998;799:64-77.
31. Zou LB, Yamada K, Sasa M, Nakata Y, Nabeshima T. Effects of sigma(1) receptor agonist SA4503 and neuroactive steroids on performance in a radial arm maze task in rats. *Neuropharmacology* 2000;39:1617-27.
32. Herbert J. Neurosteroids, brain damage, and mental illness. *Exp Gerontol* 1998;33:713-27.
33. Wolkowitz OM, Reus VI. Treatment of depression with antiglucocorticoid drugs. *Psychosom Med* 1999;61:698-711.
34. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. *Biol Psychiatry* 1999;45:1533-41.
35. Greene AR, Dixon W. The role of reproductive hormones in maintaining cognition. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2002;29:437-53.
36. Penotti M, Sironi L, Miglierina L, et al. The effect of tamoxifen and transdermal 17beta estradiol on cerebral arterial vessels: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:801-5.
37. Greene AR. Estrogen and cerebral blood flow: a mechanism to explain the impact of estrogen on the incidence and treatment of Alzheimer's disease. *Int J Fertil Womens Med* 2000;45:253-7.

38. Sherwin BB. Hormones, mood, and cognitive functioning in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1996;87:20-6.
39. Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord* 2003;74:67-83.
40. Seidman SN. Testosterone deficiency and mood in aging men: Pathogenic and therapeutic interactions. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:14-20.
41. Christiansen K, Knussmann R. Sex hormones and cognitive functioning in men. *Neuropsychobiology* 1987;18:27-36.
42. Wolf OT, Kirschbaum C. Endogenous estradiol and testosterone levels are associated with cognitive performance in older women and men. *Horm Behav* 2002;41:259-66.
43. Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, Blackman MR, Harman SM, Resnick SM. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5001-7.
44. Kenny AM, Bellantoni S, Gruman CA, Acosta RD, Prestwood KM. Effects of transdermal testosterone on cognitive function and health perception in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:321-5.
45. Janowsky JS, Oviatt SK, Orwoll ES. Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci* 1994;108:325-32.
46. Cherrier MM, Asthana S, Plymate S, et al. Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology* 2001;57:80-8.
47. Frye CA, Edinger KL, Seliga AM, Wawrzycki JM. 5alpha-reduced androgens may have actions in the hippocampus to enhance cognitive performance of male rats. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:1019-27.
48. Janowsky JS, Chavez B, Orwoll E. Sex steroids modify working memory. *J Cogn Neurosci* 2000;12:407-14.
49. Murguia R. Postmenopausal estrogen and estrogen-progestin use and 2 year rate of cognitive change in a cohort of older Japanese-American women. *Arch Intern Med* 2000;6:1641-9.

50. Işık E. Duygu Durumu Bozuklukları: Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Görsel Sanatlar Matbaacılık, Ankara 2003.
51. Beats BC, Sahakian BJ, Levy R. Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychol Med* 1996;26:591-603.
52. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry* 2001;178:200-6.
53. Ilsley JE, Moffoot AP, O'Carroll RE. An analysis of memory dysfunction in major depression. *J Affect Disord* 1995;35:1-9.
54. Neu P, Kiessler U, Schlattmann P, Reischies FM. Time-related cognitive deficiency in four different types of depression. *Psychiatry Res* 2001;103:237-47.
55. Richards PM, Ruff RM. Motivational effects of neuropsychological functioning: comparison of depressed versus non depressed individuals. *J Consul Clin Psychol* 1989;57:396-402.
56. Kalska H, Punamaki RL, Makinen-Pelli T, et al. Memory and metamemory functioning among depressed patients. *Appl Neuropsychol* 1999;6:96-107.
57. Calev A, Korin Y, Shapira B, et al. Verbal and non-verbal recall by depressed and euthymic affective patients. *Psychol Med* 1986;16:789-94.
58. Robbins TW, Joyce EM, Shakian BJ. Neuropsychology and Imaging. *Handbook of Affective disorders* (2nd ed). Paykel ES, Cambridge 1992.
59. Elliott R. The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trend Cog Sci* 1998;2:447-54.
60. Eşel E. Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002;4:35-50.
61. Thase ME, Dube S, Bowler K, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity and response to cognitive behaviour therapy in unmedicated hospitalised depressed patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:886-91.
62. Hatzinger M. Neuropeptides and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system: review of recent research strategies in depression. *World J Biol Psychiatry* 2000;1:105-11.

63. Musselman DL, Nemeroff CB. Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry* 1996;168:123-8.
64. Beck-Friis J, Ljunggren JG, Thoren M, et al. Melatonin, cortisol, and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy human with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology* 1985;10:173-86.
65. Rush JA, Giles DE, Schlessler MA, Orsulak PJ, et al. Dexamethasone response, thyrotropin-releasing hormone stimulation, rapid eye movement latency and subtypes of depression. *Biol Psychiatry* 1997;41:915-28.
66. Eşel E, Kartalçı Ş, Tutuş A, Turan T, Sofuoğlu S. Effects of antidepressant treatment on thyrotropin-releasing hormone stimulation, growth hormone response to L-DOPA, and dexamethasone suppression tests in major depressive patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:303-9.
67. Carroll BJ. The dexamethasone suppression test for melancholia. *Br J Psychiatry* 1982;140:292-304.
68. Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, et al. Dopaminergic function and the cortisol response to dexamethasone in psychotic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000;24:207-25.
69. Nemeroff CB, Ewans DL. Correlation between the dexamethasone suppression test in depressed patients and clinical response. *Am J Psychiatry* 1984;141:247-9.
70. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, et al. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 1999;160:1-12.
71. Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, et al. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984;226:1342-4.
72. Roy A, Pickar D, Paul S, et al. CSF corticotropin-releasing hormone in depressed patients and normal subjects. *Am J Psychiatry* 1987;144:641-5.
73. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: Relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry* 2001;49:391-404.

74. Heim C, Nemeroff CB. The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol Psychiatry* 1999;46:1509-22.
75. Checkley S. Neuroendocrine mechanisms and the precipitation of depression by life events. *Br J Psychiatry* 1992;160:7-17.
76. Berksun OE, Ünal S, Göğüs AK. Psikiyatrik rahatsızlıklar ve presipitan faktör olarak yaşam olayları. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1991;2:141-5.
77. Kivela SL, Luukinen H, Koski K, et al. Early loss of mother or father predicts depression in old age. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:527-30.
78. Weiss EL, Longhurst JG, Mazure CM. Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: Psychosocial and neurobiological correlates. *Am J Psychiatry* 1999;156:816-28.
79. Dinan TG. Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. A psychobiological model. *Br J Psychiatry* 1994;164:365-71.
80. McEwen BS. Stress, sex, hippocampal plasticity: Relevance to psychiatric disorders. *Clin Neurosci Res* 2001;1:19-34.
81. Dubrovsky B. The specificity of stress responses to different nocuous stimuli: Neurosteroids and depression. *Brain Res Bull* 2000;51:443-55.
82. Osran H, Reist C, Chen CC, Lifrak ET, Chicz-DeMet A, Parker LN. Adrenal androgens and cortisol in major depression. *Am J Psychiatry* 1993;150:806-9.
83. van Broekhoven F, Verkes RJ. Neurosteroids in depression: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;165:97-110.
84. Goodyer M, Herbert J, Altham PM, Pearson J, Secher SM, Shiers HM. Adrenal secretion during major depression in 8 to 16 year olds, I. Altered diurnal rhythms in salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) at presentation. *Psychol Med* 1996;26:245-56.
85. Hechter O, Grossman A, Chatterton R-TJ. Relationship of dehydroepiandrosterone and cortisol in disease. *Med Hypoth* 1997;49:85-91.
86. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 1999;156:646-9.

87. Maurice T, Roman FJ, Privat A. Modulation by neurosteroids of the in vivo (+)-[3H] SKF-10,047 binding to sigma 1 receptors in the mouse forebrain. *J Neurosci Res* 1996;46:734-43.
88. Abadie JM, Wright B, Correa G, Browne ES, Porter JR, Svec F. Effect of dehydroepiandrosterone on neurotransmitter levels and appetite regulation of the obese Zucker rat. *The Obesity Research Program. Diabetes* 1993;42:662-9.
89. Wolkowitz OM, Reus VI. Neurotransmitters, neurosteroids and neurotrophins: new models of the pathophysiology and treatment of depression. *World J Biol Psychiatry* 2002;4:98-102.
90. Michael A, Jenaway A, Paykel ES, Herbert J. Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults. *Biol Psychiatry* 2000;48:989-95.
91. Maayan R, Yagorowski Y, Grupper D, et al. Basal plasma dehydroepiandrosterone sulfate level: a possible predictor for response to electroconvulsive therapy in depressed psychotic inpatients. *Biol Psychiatry* 2000;48:693-701.
92. Joffe H, Cohen LS. Estrogen, serotonin, and mood disturbance: where is the therapeutic bridge? *Biol Psychiatry* 1998;44:798-811.
93. Schmidt PJ, Neiman L, Danaceau MB, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414-20.
94. Saletu B, Brandstatter N, Metka M, et al. Hormonal, syndromal and EEG mapping studies in menopausal syndrome patients with and without depression as compared with controls. *Maturitas* 1996;23:91-105.
95. Barrett-Connor E, von Muhlen D, Laughlin GA, Kripke A. 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* 1999;47:685-91.
96. Davies RH, Harris B, Thomas DR, et al. Salivary testosterone levels and major depressive illness in men. *Br J Psychiatry* 1992;162:629-32.
97. Schweiger U, Deuschle M, Weber B, et al. Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion in male patients with major depression. *Psychosom Med* 1999;61:292-6.

98. Vogel W, Klaiber EL, Broverman DM. A comparison of the antidepressant effects of a synthetic androgen (mesterolone) and amitriptyline in depressed men. *J Clin Psychiatry* 1985;46:6-8.
99. Weber B, Lewicka S, Deuschle M, Colla M, Heuser I. Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25:765-71.
100. Rohr UD. The impact of testosterone imbalance on depression and women's health. *Maturitas* 2002;41:25-46.
101. Khisti RT, Chopde CT, Jain SP. Antidepressant like effect of the neurosteroid 3 alpha-hydroxy-5 alpha-pregnan-20-one in mice forced swim test. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;67:137-43.
102. Peoples RW, Giridhar J, Isom GE. Gamma aminobutyric acid enhancement of potassium stimulated release of [3H]norepinephrine by multiple mechanisms in rat cortical slices. *Biochem Pharmacol* 1991;41:119-23.
103. Romeo E, Ströhle A, Spalletta G, et al. Effects of antidepressant treatment on neuroactive steroids in major depression. *Am J Psychiatry* 1998;155:910-3.
104. Uzunova V, Sheline Y, Davis JM, et al. Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:3239-44.
105. Ströhle A, Romeo E, Hermann B, et al. Concentrations of 3 alpha-reduced neuroactive steroids and their precursors in plasma of patients with major depression and after clinical recovery. *Biol Psychiatry* 1999;45:274-7.
106. Griffin LD, Mellon SH. Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:13512-7.
107. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed). American Psychiatric Association, Washington DC 1994.
108. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-61.

109. Snaith RP, Baugh SJ, Clayden AD, Husain A, Sipple MA. The Clinical Anxiety Scale: an instrument derived from the Hamilton Anxiety Scale. *Br J Psychiatry* 1982;141:518-23.
110. Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST). Bir önçalışma. *Nöropskiatri Arşivi* 1992;29:196-206.
111. Öktem Ö. Hidrosefalide bellek bozukluğu. Bozulma başlıca hangi süreçleri tutar. *Nöropskiatri Arşivi* 1993;30:281-96.
112. Demir B, Göğüş A, Savaşır I. Depresyon hastalarında bilişsel işlevler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2000;11:179-89.
113. Wechsler D. WAIS-R manual. The Psychological Corporation, New York 1981.
114. Spreen O, Strauss E. A Compendium of neuropsychological tests-administration, norm and commentary. Oxford University Press, New York 1991.
115. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L ve ark. Stroop Testi TBAG formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlik. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 1999;2:75-88.
116. Wolf OT, Kirschbaum C. Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans. *Brain Res Rev* 1999;30:264-88.
117. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, et al. Antidepressant and cognition-enhancing effects of DHEA in major depression. *Ann NY Acad Sci* 1995;774:337-9.
118. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol Psychiatry* 1997;41:311-8.
119. Fabian TJ, Dew MA, Pollock BG, et al. Endogenous concentrations of DHEA and DHEA-S decrease with remission of depression in older adults. *Biol Psychiatry* 2001;50:767-74.
120. Hansen CR, Kroll F, MacKenzie TB. Dehydroepiandrosterone and affective disorders. *Am J Psychiatry* 1982;139:386-7.
121. Tollefson GD, Haus E, Garvey MJ, Evans M, Tuason VB. 24 hour urinary dehydroepiandrosterone sulfate in unipolar depression treated with cognitive and/or pharmacotherapy. *Ann Clin Psychiatry* 1990;2:39-45.

122. Takebayashi M, Kagaya A, Uchitomi Y, et al. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in unipolar major depression. Short communication. *J Neural Transm* 1998;105:537-42.
123. Heuser I, Deuschle M, Lupp A, Schweiger U, Standhardt H, Weber B. Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3130-2.
124. Ferrari F, Cravello L, Muzzoni B, et al. Age-related changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: pathophysiological correlates. *Eur J Endocrinol* 2001;144:319-29.
125. Legrain S, Berr C, Frenoy N, Gourlet V, Debuire B, Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone sulfate in a long-term care aged population. *Gerontology* 1995;41:343-51.
126. Spivak B, Maayan R, Kotler M, et al. Elevated circulatory level of GABA(A)-antagonistic neurosteroids in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Psychol Med* 2000;30:1227-31.
127. Zinder O, Dar DE. Neuroactive steroids: their mechanism of action and their function in the stress response. *Acta Physiol Scand* 1999;167:181-8.
128. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, et al. Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1043-7.
129. Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, et al. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:705-13.
130. Joels M, Verkuyl JM, Van Riel E. Hippocampal and hypothalamic function after chronic stress. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1007:367-78.
131. Biggio G, Concas A, Barbaccia ML. Role of HPA axis in the modulation of brain and plasma neurosteroid content elicited by stress and benzodiazepine receptor ligands. *Biol Psychiatry* 1997;42:81
132. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Krystal JH. Increased occipital cortex GABA concentrations in depressed patients after therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 2002;159:663-5.

133. Robinson RT, Drafts BC, Fisher JL. Fluoxetine increases GABA(A) receptor activity through a novel modulatory site. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;304:978-84.
134. Wolf OT, Koster B, Kirschbaum C, et al. A single administration of dehydroepiandrosterone does not enhance memory performance in young healthy adults, but immediately reduces cortisol levels. *Biol Psychiatry* 1997;42:845-8.
135. Parker LN, Odell WD. Control of adrenal androgen secretion. *Endocr Rev* 1980;1:392-410.
136. Do-Rego JL, Mensah-Nyagan GA, Beaujean D, et al. Gamma-aminobutyric acid, acting through gamma-aminobutyric acid type A receptors, inhibits the biosynthesis of neurosteroids in the frog hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:13925-30.
137. Goodyer IM, Herbert J, Tamplin A, Altham PM. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. *Br J Psychiatry* 2000;177:499-504.
138. Rosenfeld RS, Hellman L, Roffwarg H, Weitzman ED, Fukushima DK, Gallagher TF. Dehydroepiandrosterone is secreted episodically and synchronously with cortisol by normal man. *J Clin Endocrinol* 1971;33:87-92.
139. Hauffa BP, Kaplan SL, Grumbach MM. Dissociation between plasma adrenal androgens and cortisol in Cushing's disease and ectopic ACTH-producing tumor: relation to adrenarache. *Lancet* 1984;1:1373-5.
140. van Praag HM. Can stress cause depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;(baskıda).
141. Calfa G, Kademian S, Ceschin D, Vega G, Rabinovich GA, Volosin M. Characterization and functional significance of glucocorticoid receptors in patients with major depression: modulation by antidepressant treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:687-701.
142. Dinan TG, Lavelle E, Scott LV, Newell-Price J, Medbak S, Grossman AB. Desmopressin normalizes the blunted adrenocorticotropin response to corticotropin-releasing hormone in melancholic depression: evidence of enhanced vasopressinergic responsivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2238-40.
143. Berr C, Lafont S, Debuire B, Dartigues JF, Baulieu EE. Relationships of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental

- status, and short-term mortality: a French community-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:13410-5.
144. Sulcova J, Hill M, Hampf R, Starka L. Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. *J Endocrinol* 1997;154:57-62.
 145. Dazzi L, Vignone V, Seu E, Ladu S, Vacca G, Biggio G. Inhibition by venlafaxine of the increase in norepinephrine output in rat prefrontal cortex elicited by acute stress or by the anxiogenic drug FG 7142. *J Psychopharmacol* 2002;16:125-31.
 146. Pisu MG, Serra M. Neurosteroids and neuroactive drugs in mental disorders. *Life Sci* 2004;74:3181-97.
 147. Czlonkowska AI, Zienowicz M, Bidzinski A, et al. The role of neurosteroids in the anxiolytic, antidepressive and anticonvulsive effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *Med Sci Monit* 2003;9:270-5.
 148. Li Q, Levy AD, Cabrera TM, Brownfield MS, Battaglia G, Van de Kar LD. Long-term fluoxetine, but not desimipramine, inhibits the ACTH and oxytocin responses to the 5-HT_{1A} agonist, 8-OH -DPAT, in male rats. *Brain Res* 1993;630:148-56.
 149. Raap DK, Garcia F, Muma NA, Wolf WA, Battaglia G, van de Kar LD. Sustained desensitization of hypothalamic 5-Hydroxytryptamine_{1A} receptors after discontinuation of fluoxetine: inhibited neuroendocrine responses to 8-hydroxy-2 (Dipropylamino) Tetralin in the absence of changes in Gi/o/z proteins. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:561-7.
 150. Jorgensen H, Knigge U, Kjaer A, Warberg J. Adrenocorticotrophic hormone secretion in rats induced by stimulation with serotonergic compounds. *J Neuroendocrinol* 1999;11:283-90.
 151. Meijer OC, de Kloet ER. Corticosterone suppresses the expression of 5-HT_{1A} receptor mRNA in rat dentate gyrus. *Eur J Pharmacol* 1994;266:255-61.
 152. Weiss JM, Goodman PA, Losito BG, Corrigan S, Charry JM, Bailey WH. Behavioral depression produced by an uncontrollable stressor: relationship to norepinephrin, dopamine, and serotonin levels in various regions of rat brain. *Brain Res Rev* 1981;3:167-205.

153. Nechmad A, Maayan R, Spivak B, Ramadan E, Poyurovsky M, Weizman A. Brain neurosteroid changes after paroxetine administration in mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:327-32.
154. Khisti RT, Chopde CT. Serotonergic agents modulate antidepressant-like effect of the neurosteroid 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one in mice. *Brain Res* 2000;865:291-300.
155. Patchev VK, Shoaib M, Holsboer F, Almeida OF. The neurosteroid tetrahydroprogesterone counteracts corticotropin-releasing hormone-induced anxiety and alters the release and gene expression of corticotropin-releasing hormone in the rat hypothalamus. *Neuroscience* 1994;62:265-71.
156. Patchev VK, Hassan AH, Holsboer DF, Almeida OF. The neurosteroid tetrahydroprogesterone attenuates the endocrine response to stress and exerts glucocorticoid-like effects on vasopressin gene transcription in the rat hypothalamus. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:533-40.
157. Murphy DD, Segal M. Progesterone prevents estradiol-induced dendritic spine formation in cultured hippocampal neurons. *Neuroendocrinology* 2000;72:133-43.
158. Sternberg DE, Jarvik ME. Memory functions in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:219-24.
159. Peselow ED, Corwin J, Fieve RR, et al. Disappearance of memory deficits in outpatient depressives responding to imipramine. *J Affect Disord* 1991;21:173-83.
160. Bazin N, Perruchet P, De Bonis M, Feline A. The dissociation of explicit and implicit memory in depressed patients. *Psychol Med* 1994;24:239-45.
161. Marcos T, Salamero M, Gutierrez F, Catalan R, Gasto C, Lazaro L. Cognitive dysfunction in recovered melancholic patients. *J Affect Disord* 1994;32:133-7.
162. Paradiso S, Lamberty GJ, Garvey MJ, Robinson RG. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *J Nerv Ment Dis* 1997;185:748-54.
163. King DA, Caine ED, Conwell Y, Cox C. The neuropsychology of depression in the elderly: a comparative study of normal aging and Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3:163-8.

164. Rush AJ, Weissenburger J, Vinson DB, et al. Neuropsychological dysfunction in unipolar nonpsychotic major depression. *J Affect Disord* 1983;5:281-7.
165. Innocenti A, Agren H, Backman L, et al. Executive deficits in major depression. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:182-8.
166. Weingartner H, Cohen RM, Murphy DL, et al. Cognitive processes in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:42-7.
167. Moghaddam B. Stress activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex: implications for dopamine-associated psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2002;51:775-87.
168. Van Londen L, Goekoop JG, Zwinderman AH, Lanser JB, Wiegant VM, De Wied D. Neuropsychological performance and plasma cortisol, arginine vasopressin and oxytocin in patients with major depression. *Psychol Med* 1998;28:275-84.
169. Adler G, Jajcevic A. Post-dexamethasone cortisol level and memory performance in elderly depressed patients. *Neurosci Lett* 2001;298:142-4.
170. Yaffe K, Ettinger B, Pressman A, et al. Neuropsychiatric function and dehydroepiandrosterone sulfate in elderly women: a prospective study. *Biol Psychiatry* 1998;43:694-700.
171. Carlson LE, Sherwin BB. Relationships among cortisol, dehydroepiandrosterone-sulfate and memory in a longitudinal study of healthy elderly men and women. *Neurobiol Aging* 1999;20:315-24.
172. Kalmijn S, Launer LJ, Stolk RP, et al. A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cognitive function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3487-92.
173. Morrison MF, Redei E, TenHave T, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate and psychiatric measures in a frail, elderly residential care population. *Biol Psychiatry* 2000;47:144-50.
174. Browne ES, Porter JR, Correa G, Abadie J, Svec F. Dehydroepiandrosterone regulation of the hepatic glucocorticoid receptor in the Zucker rat. The obesity research program. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45:517-24.

175. Majewska MD. Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABA_A receptor. Mechanism of action and physiological significance. *Prog Neurobiol* 1992;28:379-95.
176. Introini-Collison IB, Castellano C, McGaugh JL. Interaction of GABAergic and beta-noradrenergic drugs in the regulation of memory storage. *Behav Neural Biol* 1994;61:150-5.
177. Rhodes ME, Li PK, Flood JF, Jonson DA. Enhancement of hippocampal acetylcholine release by the neurosteroid dehydroepiandrosterone: an in vivo microdialysis study. *Brain Res* 1996;733:284-6.



Ek 1.

HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HDDÖ)

1. Depresif Ruh Hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0= Yok.

1= Bu duygularını ancak sorulduğunda gösteriyor.

2= Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.

3= Bu duygularını sözleriyle değil, yüz ifadesi, duruşu, sesi ve ağlama eğilimi ile gösteriyor.

4= Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.

2. Suçluluk Duygusu

0= Yok.

1= Kendini suçlu bularak, insanları üzdüğünü sanıyor.

2= Eski yaptıklarından veya hatalarından dolayı suçluluk hissediyor.

3= O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor ve suçluluk hezeyanları gösteriyor.

4= Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3. İntihar

0= Yok.

1= Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.

2= Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.

3= intiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.

4= intihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim, 4 puanla değerlendirilir).

4. Uykuya Dalamamak

0= Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.

1= Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.

2= Her gece uyuma güçlüğü çekiyor.

5. Geceyarısı Uyanmak

0= Herhangi bir sorunu yok.

1= Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan yalanıyor.

2= Gece yarısı uyanıyor. Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak, 2 puanla değerlendirilir.

6. Sabah Erken Uyanmak

0= Herhangi bir sorunu yok.

1= Sabah erkenden uyanıyor fakat tekrar uykuya dalıyor.

2= Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7. İş ve Aktiviteler

0= Herhangi bir sorunu yok.

1= Aktiviteleriyle, işiyle ya da bos zamanlarda meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

2= Aktivite,hobi veya işe duyulan ilginin kaybolması; hasta bunu doğrudan kendi

söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve karasızlığı ile gösterir. Kendini iş veya aktiviteler için zorlaması gerektiğini hisseder.

3= Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastanedeki değerlendirmesinde, eğer hasta en az 3 saatini aktivitelerine (hastane işi veya hobileri) ayırmıyorsa 3 puan verin.

4= Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalar servisteki işlerin dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa ya da servis işlerini yardım almadan yapıyorsa 4 puan ile değerlendirin.

8. Retardasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0= Normal konuşma ve düşünce.

1= Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.

2= Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.

3= Görüşme yapmakta güdük çekiyor.

4= Tam stupor.

9. Ajitasyon

0= Yok

1= Yerinde duramama.

2= Eller, saçlar v.b. ile oynama.

3= Ayakta dolaşma, sakin oturamama.

4= Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.

10. Psikik Anksiyete

0= Güçlük yok.

1= Sübjektif gerilim ve irritabilite.

2= Küçük şeylerden kaygı duyma.

3= Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.

4= Korkularını, daha sorulmadan anlatıyor.

11. Somatik Anksiyete

0= Yok.

1= Hafif

2= Orta

3= Şiddetli

4= Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler: Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz çıkarma, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme, diyare. Kardiyovasküler: Palpitasyon, bas ağrısı. Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme. Sık idrara çıkma. Terleme.

12. Somatik Semptomlar - Gastrointestinal

0= Yok.

1= İştahsız, ama hastane personelinin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.

2= Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor. Gastrointestinal semptomlar için ilaç veya bağırsaklar için laksatif ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13. Somatik Semptomlar-Genel

0= Yok.

1= Ekstremitelerinde, sırtında ya da basında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, bas ağrısı, kaslarda ağrı. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi.

2= Herhangi bir kesin şikayet, 2 puanla değerlendirilir.

14. Genital Semptomlar (libido kaybı, menstrüel bozukluklar gibi semptomlar)

0=Yok.

1=Hafif

2= Şiddetli

15. Hipokondriasis

0= Yok.

1= Evhamlılık

2= Sağlıkla ilgili evhamlar

3= Sık sık yakınmalar, yardım isteği vb.

4= Hipokondriak delüzyonlar.

16. Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

A. Anamneze göre değerlendirirken:

0= Kilo kaybı yok.

1= Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.

2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollerde.

0= Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı.

1= Haftada 0.5 kg'dan daha fazla kilo kaybı.

2= Haftada 1 kg'dan daha fazla kilo kaybı.

17. Durumu Hakkında Görüşü

0= Hasta ve depresyonda olduğunu farkında.

1= Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, asın çalışmaya, istirahatı ihtiyacı olduğuna bağlıyor.

2= Hasta olduğunu kabul etmiyor.

KLİNİK ANKSİYETE SKALASI (KAS)

1. Psişik Gerilim

0. Bir strese cevap verecek şekilde ve toplum için normal kabul edilen derecede gerilim hissi.
1. Rahatsızlığa sebebiyet vermeyen hafif derecede gerilim hissi.
2. Şiddetli olmamakla beraber rahatsızlık yaratmaya yeterli gerilim hissi.
3. Kesintisiz gerilim hissi. Ancak gün boyunca şiddetin dalgalanma göstermesi.
4. Uyanık olunan saatlerde çok az değişiklikle kesintisiz devam eden sınırlılık ve gerilim içinde olma hissi.

2. Gevşeme yetersizliği

0. Ortaya çıktığında kolaylıkla kontrol altına alınabilecek derecede adale gerilimi.
1. Rahatsızlık sebebi olmayan fakat hastanın farkında olduğu tekrarlayıcı adale gerilimi (Gerilim baş ağrısı veya diğer adale gruplarındaki ağrının çok hafif dereceleri buraya kaydedilmelidir).
2. Muayyen adale gruplarında şiddetli olmamakla birlikte rahatsızlık yaratmaya yeterli gerilim hissi.
3. Sadece muayyen adale gruplarında mevcut olan ve şiddeti gün boyunca dalgalanma gösterebilen gerilim hissi.
4. Tüm vücut adalelerinde ağrı, sertlik, spazma bağlı kasılmalar ve hareketlerin kontrolünde yetersizlikle birlikte olabilen şiddetli gerilim hissi. Bu hissin günün uyanık olunan saatleri boyunca mevcut olması ve istenildiğinde gevşeme sağlanamaması.

3. Ürkme cevapları

0. Toplum için normal kabul edilen ürkme cevabı derecesi.
1. Hasta hafif ürkmüş olduğunu ifade eder fakat bundan pek rahatsız olmaz.
2. Beklenmedik gürültü kesin fakat şiddetli olmayan rahatsızlığa sebebiyet verir.
3. Beklenmedik gürültü, psişik ya da somatik şekilde ileri derecede rahatsızlığa sebebiyet verir fakat ikisi bir arada bulunmaz.
4. Beklenmedik gürültüde hastanın 'birden yerimden sıçırım' diye ifade ettiği ileri derecede rahatsızlık hissi. Rahatsızlık hem psişik hem de somatik şekilde hissedilir. Korku, dehşet hissine ilaveten çarpıntı, terleme gibi otonomik semptomlar mevcuttur.

4. Üzüntülü Hal (Değerlendirmede mevcut stresin dışında kalan derece göz önüne alınmalıdır)

0. Toplum için normal kabul edilebilecek derecede üzüntü duyma eğilimi. Mesela, ağır mali yetersizlik veya yakınının beklenmedik hastalığı karşısında duyulan üzüntü şiddetli bile olsa, eğer stres derecesi ile uygunluk içinde ise buraya kaydedilmelidir.
1. Hasta küçük meseleler için gerektiğinden fazla endişe duyma eğiliminde olduğunu ifade eder, fakat bu pek rahatsızlığa sebep olmaz.
2. Hastanın içinde bulunduğu durumun boyutlarının ötesindeki düşünceler zorla aklına girer, fakat o bunları aklından uzaklaştırmayı başarabilir.

3. Yukarıdaki gibi, fakat uyanık olunan saatler boyunca şiddetli dalgalanma gösterir ve rahatsız edici düşünceler, bilhassa hasta dikkat isteyen bir işe kendisini verdiğiğinde, 1-2 saat süre ile kesilebilir.
4. Hasta hemen hemen daimi şekilde, iradesi ile durduramadığı üzüntü verici düşüncelerle meşguldür ve rahatsızlığı kendisini düşündüren esas konunun boyutlarının ötesindedir.

5. Endişeli hal

0. Asılsız "bir felaket olacağı" şeklinde bir hissin mevcut olmaması.
1. Hastanın farkında olduğu, fakat rahatsızlığa sebebiyet vermeyecek derecede endişe hissi.
2. Kesin bir rahatsızlığa sebebiyet verse de, şiddetli olmayan bir "felaketin eşiğinde olma" hissi. Hasta "felaket" gibi kuvvetli kelime kullanmaz, fakat hissettiği şeyi "kötü bir şey olacakmış gibi geliyor" diye ifade eder.
3. Yukarıdaki gibi, ancak günde bir defadan fazla olmaz.
4. İzah edilemeyen bir " felaketin eşiğinde olma" hissi. Bu hissin devamlı olmasına lüzum yoktur, günde birkaç kere gelen patlamalar şeklinde ortaya çıkabilir.

6. Huzursuzluk

0. Huzursuzluğun mevcut olmaması.
1. Rahatsızlığa sebebiyet vermeyen hafif huzursuzluk hissi.
2. Rahatsızlığa sebebiyet veren fakat şiddetli olmayan bir şekilde "hareket etme ihtiyacı" içinde olma.
3. Yukarıdaki gibi, ancak hasta bir saat süre ile veya istenilen herhangi bir zamanda sakin şekilde yerinde kalabilir.
4. Hasta birkaç dakikadan fazla yerinde duramaz ve maksatsız bir hareketlilik içindedir.

SBST A LİSTESİ ÇOKTAN SEÇME

DUVAR	AY
DAVUL	AYVA
ZURNA	GÜNEŞ
ZİL	TARLA
KAPI	ÇİFTÇİ
PENCERE	ÇİFTLİK
PERDE	BOĞAZ
ÇAY	BURUN
KAHVE	AĞIZ
KAHVALTI	HİNDİ
OYUN	TAVUK
OKUL	HENDEK
ÖĞRETMEN	RESİM
ABLA	RENK
ANNE	REKLAM
BABA	ODA
AĞAÇ	EL
ÇİÇEK	EV
BAHÇE	DENİZ
KAŞKOL	NEHİR
ŞAPKA	DERE
KASKET	

SBST A LİSTESİ PUANLAMA TABLOSU

SBST Puanları	
Anlık bellek	
Öğrenme puanı	
Kritere ulaşma	
En yüksek öğrenme	
Öğrenme yanlış puanı	
Kendiliğinden hatırlama	
Tanım	
Toplam hatırlama	
USB yanlış puanı	

SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (SBST)
B LİSTESİ

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
U															
S															
B															
T															
															Top Hat=

SBST B LİSTESİ ÇOKTAN SEÇME

SIR	BULUT
SIRA	YAĞMUR
SINIF	BURUN
BEKÇİ	KAYDIRAK
POLİS	SANDAL
BEKAR	KAYIK
KUŞ	KUZU
KUMRU	KURT
ANAHTAR	KOYUN
AYAKKABI	TÜFEK
ÇORAP	TÜNEK
OCAK	SİLAH
ATEŞ	KALE
BİÇAK	SİLGİ
DAĞ	KALEM
OVA	CAMI
TEPE	CAM
GÖZ	HOCA
GÖZLÜK	DENİZ
HAVAN	BALIK
SABUN	BALİNA
HAVLU	

SBST B LİSTESİ PUANLAMA TABLOSU

SBST Puanları	
Anlık bellek	
Öğrenme puanı	
Kritere ulaşma	
En yüksek öğrenme	
Öğrenme yanlış puanı	
Kendiliğinden hatırlama	
Tanıma	
Toplam hatırlama	
USB yanlış puanı	

Ek 5.**WAIS-R SAYI MENZİLİ ALT TESTİ**

SAYI MENZİLİ TESTİ							
İLERİ DOĞRU SAYI MENZİLİ		Geçti Kaldı	Puan 2, 1, 0	GERİYE DOĞRU SAYI MENZİLİ		Geçti Kaldı Puan 2, 1, 0	
1	5-8-2			1	2-4		
	6-9-4				5-8		
2	6-4-3-9			2	6-2-9		
	7-2-8-6				4-1-5		
3	4-2-7-3-1			3	3-2-7-9		
	7-5-8-3-6				4-9-6-8		
4	6-1-9-4-7-3			4	1-5-2-8-6		
	3-9-2-4-8-7				6-1-8-4-3		
5	5-9-1-7-4-2-8			5	5-3-9-4-1-8		
	4-1-7-9-3-8-6				7-2-4-8-5-6		
6	5-8-1-9-2-6-4-7			6	8-1-2-9-3-6-5		
	3-8-2-9-5-1-7-4				4-7-3-9-1-2-8		
7	2-7-5-8-6-2-5-8-4			7	9-4-3-7-6-2-5-8		
	7-1-3-9-4-2-5-6-8				7-2-8-1-9-6-5-3		
İLERİ DOĞRU SAYI MENZİLİ PUANI			Maks. Puan 14	GERİYE DOĞRU SAYI MENZİLİ PUANI			Maks. Puan 14
				İLERİ+GERİ SAYI MENZİLİ TOPLAM PUANI			Maks. Puan 28

Ek 6.

STROOP TESTİ

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

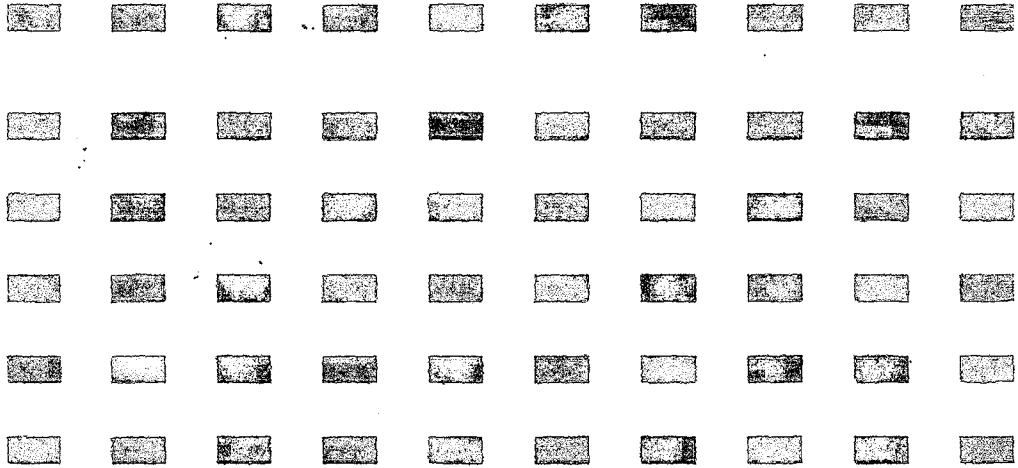
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ

KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL



STROOP TESTİ DEĞERLENDİRME FORMU

STROOP TESTİ

SİYAH / BEYAZ OKUMA

YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL
KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ
MAVİ YEŞİL KIRMIZI KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ

Süre :

DÖRTGEN RENGİ SÖYLEME

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL

Süre :

RENKLİ KELİMELERİ OKUMA

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL

Süre :

RENKLİ KELİMELERİN RENGİNİ SÖYLEME

MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
MAVİ YEŞİL MAVİ MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL
MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ
MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL MAVİ

Süre :

Yanıt :

Spontan Düzeltme :

Süre Farkı :

Açıklama

**TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Şükrü Kartalcıya ait "Depresyonlu Kadınlarda Nörosteroidler ile Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişki" adlı çalışma, jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 26-11-2009
İmza

Başkan Prof. Dr. Mustafa Başüstüncü İmza

Üye Prof. Dr. Fehim Arman İmza

Üye Doç. Dr. Ertuğrul Eşer İmza

Üye Doç. Dr. Tayfun Toran İmza

Üye Doç. Dr. Kürsat Hıncıoğlu İmza